

NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

Dirigir correspondencia a: Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir y Dra. Mayra Edith Mejía Ávila, Editor y Co-Editora de la Revista Neumología y Cirugía de Tórax, de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax. Amsterdam No. 124 3er Piso, CP 6170, México, D.F. Tel: (52) 5211-2350, Fax: (52) 5211-2353. Correo electrónico: moralesjaime@usa.net smnct@prodigy.net.mx

MESA DIRECTIVA 2005-2007

Dr. José Felipe Villegas Elizondo
Presidente

Dr. Octavio Narváez P.
Vicepresidente

Dr. Adrián Rendón
Secretario

Dr. Juan O. Galindo G.
Tesorero

Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir
Editor de la Revista

Dra. Mayra Edith Mejía Ávila
Editora Asociada de la Revista

Dr. Andrés Palomar Lever
*Representante ante el Consejo
Nacional de Neumología, A.C.*

Dra. Ethel Meerovich
*Facultad de Medicina.
Hospital Maciel,
Montevideo Uruguay.
Editora Húesped*

Dra. Mayra Mejía Avila
*INER, Ciudad de México
Editora Húesped*

CONSEJO EDITORIAL

NACIONAL

Dr. Raúl Cícero Sabido
*Hospital General de México,
México, D.F.*

Dr. Juan Galindo Galindo
Monterrey N.L.

Dr. Moisés Selman Lama
*Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias, México, D.F.*

Dr. Raúl Sansores Martínez
*Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias, México, D.F.*

Dr. Guillermo Domínguez Cherit
INCMNSZ, México, D.F.

Dr. Lorenzo Pérez Fernández
*Instituto Nacional de Pediatría,
México, D.F.*

Dra. Luz Audina Mendoza Topete
*Centro Médico de Occidente,
Guadalajara, Jalisco.*

Dr. Gerardo F Rico Méndez
*Instituto Mexicano del Seguro Social,
México, D.F.*

Dr. Celso García Espinosa
*Universidad Nacional Autónoma de
México, México, D.F.*

Dr. Roberto Mejía Alfaro
*Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias, México, D.F.*

Dra. Virginia Novelo Retana
*Hospital General de México,
México, D.F.*

Dr. Julio Sandoval Zárate
*Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez" México, D.F.*

Dr. Rogelio Pérez Padilla
*Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias, México, D.F.*

Dra. Rocío Chapela Mendoza
*Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias, México, D.F.*

Dr. Patricio Santillán Doherty
INCMNSZ, México, D.F.

Dr. León Green S
*Hospital General de México,
México, D.F.*

Dr. Alfredo Rafael Pérez Romo
*Hospital General de México,
México, D.F.*

INTERNACIONAL

Alejandro C. Arroliga M.D.
*Professor of Medicine Head,
Section of Critical Care Medicine
The Cleveland Clinic, USA*

Dr. Carlos M. Luna
*Profesor Adjunto de Medicina Interna
Presidente de la Asociación
Latinoamericana del Tórax
(ALAT) 2004-2006 Argentina*

Dr. Alvaro Undurraga Pereira
*Jefe del Servicio Médico Quirúrgico
del Instituto Nacional de Tórax
de Santiago de Chile, Chile*

Dr. Carlos Rodrigo
*Director del Departamento
de Medicina Crítica
Asociación Española
Primera de Socorros Mutuos
Montevideo, Uruguay*

Dr. Antonio Anzueto
*Profesor de Medicina,
División de Enfermedades
Pulmonares y Cuidado Crítico.
Universidad de Texas,
Centro Médico de San Antonio.
Jefe de la Sección de Pulmonar.
Centro de Veteranos del Sur
de Texas San Antonio,
Texas. EUA*

Dr. Joan Albert Barberá Mir
*Profesor Asociado,
Facultad de Medicina,
Universidad de Barcelona
Coordinador de Investigación-Institut
Clinic del Torax
Hospital Clinic de Barcelona
Consultor, Servei de Pneumologia
Hospital Clinic de Barcelona. España*

Dr. Jorge A. Cuadra C.
*Secretario de la Asociación
Nicaragüense de Neumología
Profesor de Fisiología y Medicina
Universidad Nacional Autónoma
de Nicaragua, Nicaragua*

Imágenes de la portada: Linfocitosis en la evaluación de un lavado broncoalveolar en un paciente con neumonitis por hipersensibilidad. Corte tomográfico a nivel de la carina que muestra una afección intersticial difusa con nódulos mal definidos en densidad de vidrio despolido con distribución bronquiocéntrica en un caso de neumonitis por hipersensibilidad subaguda. Imagen posteroanterior de tórax en la cual observamos imágenes nodulares difusas en un caso de neumonitis por hipersensibilidad subaguda. Imagen histológica en donde observamos granulomas pobremente formados, con células gigantes que muestran en su interior cristales de colesterol en un caso de neumonitis por hipersensibilidad subaguda. Cortesía del Dr. Miguel Gaxiola. Investigador en Ciencias Médicas, Laboratorio de Morfología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

La Revista Neumología y Cirugía de Tórax es el Órgano Oficial de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, se publica semestralmente. Los derechos de reproducción del contenido y las características gráficas de la presente edición (inclusive por medios electrónicos) se hallan reservados de acuerdo a la Ley en los países signatarios de las Convenciones Panamericana e Internacional de Derechos de Autor. Reserva de derechos N. 04-2006-10161444900-102 Todos los Derechos Reservados © 1985. Registro de Publicación Periódica No. 010196 autorizado por SEPOMEX. La responsabilidad intelectual de los artículos y fotografías firmados revierte a sus autores.

Certificados de licitud de título y contenido Nos. 6331 y 5011 respectivamente. Arte, diseño, composición tipográfica, proceso fotomecánico, impresión y distribución por **Graphimedic, S.A. de C.V.** Tels: 8589-8527 al 31. E-mail: emyc@medigraphic.com

En internet indizada y compilada en: www.medigraphic.com/neumología www.smnct.org.mx



Contenido

Editorial

Mayra H. Mejía Ávila **S3**

Trabajo de revisión

**Enfermedad pulmonar intersticial
en esclerosis sistémica progresiva** **S4**

Ana C Zamora,
Cecilia Marmai,
Paul J Wolters,
Miguel Gaxiola,
Carmen Navarro

Proteinosis alveolar pulmonar **S15**

Mayra E Mejía A,
Delfino Alonso M,
Teresa de J Suárez L,
Andrea Estrada G,
Miguel O Gaxiola G,
J Guillermo Carrillo R

Bronquiolitis **S24**

Ana C Zamora M,
Brent Kinder,
Andrea Estrada,
Mayra E Mejía A,
Talmadge E King Jr

Sarcoidosis pulmonar **S36**

Ana Mussetti,
Lucía Vignoli,
Pablo Curbelo,
Ethel Meerovich

Eosinofiliás pulmonares **S47**

Mariela Contrera,
Pablo Curbelo,
Ethel Meerovich,
Luis Piñeyro

Contents

Editorial

Mayra H. Mejía Ávila **S3**

Reviews

**Interstitial lung disease in
progressive systemic sclerosis** **S4**

Ana C Zamora,
Cecilia Marmai,
Paul J Wolters,
Miguel Gaxiola,
Carmen Navarro

Pulmonary alveolar proteinosis **S15**

Mayra E Mejía A,
Delfino Alonso M,
Teresa de J Suárez L,
Andrea Estrada G,
Miguel O Gaxiola G,
J Guillermo Carrillo R

Bronchiolitis **S24**

Ana C Zamora M,
Brent Kinder,
Andrea Estrada,
Mayra E Mejía A,
Talmadge E King Jr

Pulmonary sarcoidosis **S36**

Ana Mussetti,
Lucía Vignoli,
Pablo Curbelo,
Ethel Meerovich

Eosinophilic pneumonias **S47**

Mariela Contrera,
Pablo Curbelo,
Ethel Meerovich,
Luis Piñeyro



La enfermedad intersticial difusa (EID) representa a una gran variedad de entidades capaces de afectar al parénquima pulmonar; cuando se han descartado procesos de índole neoplásico o infeccioso, podemos agrupar a esta vasta cantidad de desórdenes agudos y crónicos, en grupos específicos de acuerdo a las características que presenten en común, en:

- 1) enfermedades relacionadas a la inhalación de partículas orgánicas e inorgánicas
- 2) enfermedades con presencia de granulomas no infecciosos
- 3) enfermedades colágeno-vascular
- 4) enfermedades hereditarias
- 5) enfermedades con características específicas
- 6) enfermedades asociadas al uso de fármacos
- 7) neumonías intersticiales idiopáticas

Por consiguiente, es importante que el médico esté familiarizado con todas estas entidades, ya que cualquier desorden que sea capaz de afectar el intersticio pulmonar puede progresar en forma inexorable a la etapa final del daño ya establecido representado por la fibrosis pulmonar o fase cicatrizal; por desgracia la fibrosis pulmonar se toma como sinónimo de EID, olvidándose que una gran cantidad de las EID son capaces de responder al manejo o incluso de estabilizarse por periodos de tiempo prolongado, lo cual cambia las perspectivas del paciente en cuanto a sobrevida y funcionalidad pulmonar. Cuando se revisa la literatura, en general las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) son la EID que más se describen, y esto se debe a que la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una de las entidades más frecuentes, abarcando cerca del 30 a 50% del total de la patología intersticial; sin

embargo, en el presente suplemento decidimos tocar algunas EID específicas, lo cual se fundamentó en la experiencia de los diferentes grupos de trabajo invitados a participar en la realización del presente manuscrito; la esclerosis sistémica progresiva (ESP) es una de las enfermedades colágeno-vascular que frecuentemente involucra al pulmón, sus diferentes sitios de afección al parénquima pulmonar, el conocer los métodos diagnósticos y las nuevas modalidades propuestas de manejo; el hablar de bronquiolitis no es algo inusual en el momento actual en la EID, tocar los aspectos de imagen tomográfica es algo novedoso y sumamente útil en el diagnóstico de este desorden, así como conocer todos los posibles orígenes del daño bronquiolar. Por último, aunque parece que son entidades poco comunes, es de suma importancia familiarizarnos con entidades como son la proteínosis alveolar pulmonar (PAP), las eosinofiliías pulmonares (EP) y la sarcoidosis, que con las bases diagnósticas, no sólo clínicas son cada vez más importantes con la ayuda de la imagen a través de la tomografía de alta resolución (TCAR), se cuenta así con las herramientas necesarias y aunque creemos que rara vez tendremos contacto con estos casos, probablemente por la baja frecuencia en nuestro medio, a veces parece que el diagnóstico no se realizó o éste se retrasó innecesariamente por falta de acuciosidad diagnóstica por parte del clínico, con todo lo anterior, nos place el poder haber participado en la realización de este suplemento dedicado a un área de la neumología que nos apasiona a todos los participantes involucrados en el mismo.

Mayra H. Mejía Ávila
Editora Asociada





Enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica progresiva

Ana C Zamora,^{1,2,3} Cecilia Marmai,^{2,4} Paul J Wolters,² Miguel Gaxiola,⁵ Carmen Navarro⁶

RESUMEN. La escleroderma tiene una prevalencia de 242 casos por millón en los Estados Unidos. Uno de los órganos más afectados es el pulmón, siendo las manifestaciones más frecuentes la enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión arterial pulmonar. La enfermedad intersticial progresa a ser severa en cerca del 15% y hoy en día es la primera causa de muerte en pacientes con escleroderma, con una sobrevida media de 6.5 años después del diagnóstico. Los pacientes en mayor riesgo de desarrollar enfermedad intersticial son aquellos con el tipo escleroderma difusa y con anticuerpos anti-SCL-70 positivos. En esta revisión, se discuten las manifestaciones radiográficas y patológicas de la fibrosis pulmonar asociada a escleroderma, la utilidad de las pruebas de función pulmonar y del lavado bronquioloalveolar para identificar la presencia de fibrosis y la decisión de a quiénes tratar. Aunque no del todo efectivos, ciclofosfamida o micofenolato ofrecen buena alternativa de tratamiento.

Palabras clave: Escleroderma, enfermedad pulmonar intersticial (EIP), hipertensión arterial pulmonar (HAP), anticuerpos anti-SCL-70, ciclofosfamida, micofenolato.

ABSTRACT. Scleroderma has a prevalence of 242 cases per million population in the United States. One of the most commonly involved organs is the lung, where the most common manifestations are interstitial lung disease (ILD) and pulmonary arterial hypertension. ILD progresses to severe restriction in nearly 15% of patients and it is a leading cause of death with a median survival of 6.5 years following diagnosis. Patients at greatest risk for developing ILD are those with diffuse cutaneous scleroderma and those with anti-SCL-70 antibodies. In this review, we discuss the radiographic and pathologic manifestations of scleroderma-associated ILD, the utility of pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage to screen for presence of disease and in the decision of who to treat. While not proven, treatment with either cyclophosphamide or mycophenolate mofetil may be effective.

Key words: Scleroderma, interstitial lung disease (ILD), pulmonary arterial hypertension (PAH), anti-SCL-70 antibodies, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil.

¹ Departamento de Medicina, Hospital General de San Francisco.

² División de Neumología y Terapia Intensiva de la Universidad de California, San Francisco, San Francisco, CA.

³ Departamento de Medicina, División de Neumología y Terapia Intensiva. Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" Monterrey, NL, México.

⁴ Departamento de Terapia Intensiva, Sección de Medicina Respiratoria, Universidad de Florencia, Italia.

⁵ Investigador en Ciencias Médicas, Laboratorio de Morfología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

⁶ Reumatóloga, Subdirectora de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dra. Ana C Zamora Martínez

1001 Potrero Avenue

San Francisco Hospital General

Room 5K1 Box 0862, San Francisco, Ca 94110.

Teléfono: (415) 206-3512 Fax: (415) 695-1551

E-mail: azamora@ucsf.edu y zamoramtz@yahoo.com

DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES

La escleroderma, también conocida como esclerosis sistémica progresiva (ESP) es una enfermedad sistémica de causa desconocida que además de afectar la piel, involucra otros órganos de la economía como riñón, pulmón, corazón y aparato gastrointestinal. La palabra "escleroderma" proviene del Griego "skleros" que significa "duro" + "derma" que significa "piel" = piel dura; característica principal en la piel de estos pacientes a consecuencia de la acumulación de tejido conectivo (Figura 1). La ESP afecta 20 nuevos pacientes por millón por año y tiene una prevalencia estimada de 242 casos por millón en la población estadounidense.¹

Se presenta con más frecuencia entre los 45 y 64 años y como en casi todas las colagenopatías, ESP es más común en mujeres que en hombres (radio 6-8:1), sin em-



Figura 1. Calcinosis en segundo y tercer dígitos de ambas manos en una paciente con ESP.

bargo, cuando afecta al sexo masculino tiende a hacerlo de manera difusa (radio 3:1).²

Clasificación: La escleroderma se divide en sistémica y localizada, en función de la existencia o no de afectación orgánica, existiendo además los denominados síndromes afines (*Cuadro 1*). Dentro de la forma sistémica existen 2 subtipos diferentes: Un subtipo es llamado “escleroderma difusa” caracterizado por un engrosamiento distal y proximal de las extremidades, así como cara y tronco. Estos pacientes son más propensos a desarrollar de manera temprana afección renal o pulmonar de tipo intersticial. El otro subtipo es llamado “escleroderma limitada” caracterizado por un engrosamiento de la piel que afecta la cara y porción distal de las extremidades, es decir distal al codo y a la rodilla; este subtipo se asocia al síndrome de CREST (Calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, sclerodactilia y telangiectasias) estos pacientes tienden a desarrollar con más frecuencia hipertensión pulmonar (*Figura 2*). En los síndromes afines cabe mencionar el llamado “escleroderma sin escleroderma”, que se caracteriza por afectar órganos viscerales sin tocar la piel (sin escleroderma). El pronóstico varía dependiendo del órgano afectado.³

AFECCIÓN PULMONAR

El pulmón es el segundo órgano de la economía más afectado en la ESP, sólo superado por el esófago. Las principales manifestaciones pulmonares en la ESP son: enfermedad pulmonar intersticial, también conocida como fibrosis pulmonar, alveolitis fibrosante o neumopatía intersticial difusa (NID) y la hipertensión pulmonar (HAP), esta última puede presentarse asociada a la forma CREST de la escleroderma o bien ser secundaria a un estadio avanzado de una NID.⁴⁻⁶ Otras manifestaciones pulmonares menos comunes son: enfermedad pleural, neumonía por aspiración, bronquiectasias y cáncer⁷ (*Cuadro 2*).

Cuadro 1. Clasificación de la escleroderma.

Escleroderma localizada
Morfea
Morfea en placas
Morfea generalizada
Lineal
Escleroderma sistémica
Limitada
Difusa
Otras formas clínicas de escleroderma
Esclerodema sin escleroderma
Escleromixedema
Fascitis eosinofílica
Escleroderma de Buschke

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

En contraste con otras enfermedades del tejido conectivo, como ya se dijo, la enfermedad intersticial es la manifestación pulmonar más común en escleroderma.⁸ La prevalencia de la enfermedad intersticial en pacientes con ESP varía desde un 70% hasta un 90%, dependiendo del método utilizado para llegar al diagnóstico, que puede ser por pruebas de función pulmonar (PFP) o tomografía de alta resolución (TCAR).⁹ Puede ocurrir en las 2 formas de la escleroderma (limitada o difusa), sin embargo, es más frecuente en pacientes con enfermedad difusa y que tienen serologías positivas (anticuerpos antinucleares con un patrón nucleolar –ANA- o antitopoisomerasa -Scl-70-).^{7,9}

Típicamente aparece temprano en el curso de la enfermedad y si no se trata tiende a progresar.^{9,10} Gracias a los inhibidores de la enzima convertidora y la subsecuente disminución en la mortalidad por crisis renal, hoy por hoy, la enfermedad pulmonar intersticial se considera la principal causa de muerte en pacientes con ESP.¹¹ Si la NID es severa presenta una sobrevida media de 78 meses después del diagnóstico.¹²

PATOGÉNESIS

La patogénesis de la fibrosis pulmonar asociada a escleroderma es compleja y hasta el momento no del todo clara; involucra citocinas, factores de crecimiento, células T y B activadas, macrófagos alveolares y fibroblastos todos juntos promoviendo un micro-ambiente inflamatorio y pro-fibrótico.

La susceptibilidad genética asociada al complejo principal de histocompatibilidad desempeña un papel muy importante, esta asociación con ciertos alelos del HLA están relacionados con la presencia de auto-anticuerpos, de tal forma que HLA DQB1*0301, DQB1*0501 se asocia a la presencia de anticuerpos anticentrómero^{13,14} y la pre-

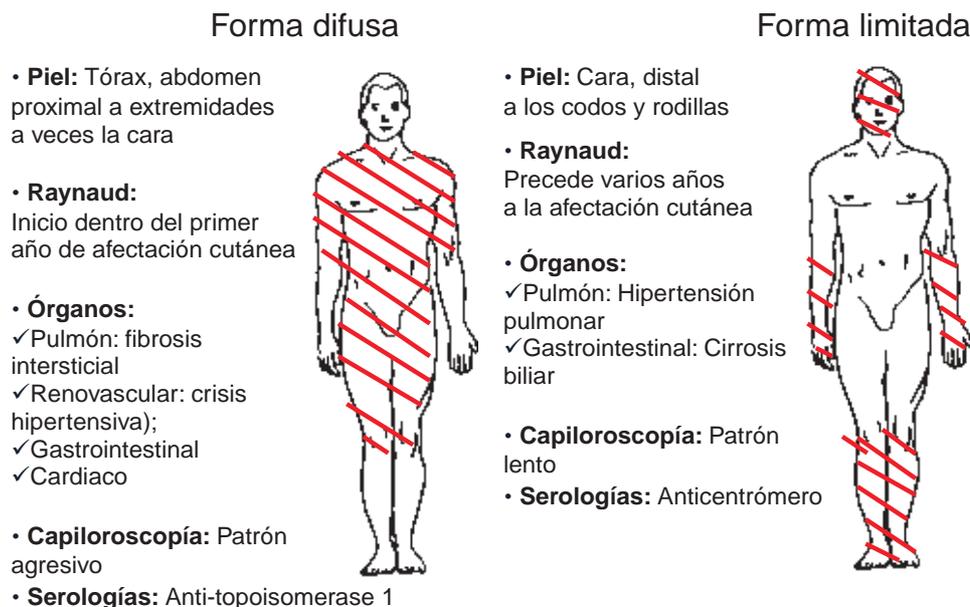


Figura 2. Forma difusa y forma limitada.

Cuadro 2. Manifestaciones pulmonares de la ESP.

Vía aérea	Limitación al flujo aéreo Bronquiolitis folicular
Parénquima pulmonar	Enfermedad pulmonar intersticial <ul style="list-style-type: none"> a) Neumonía intersticial tipo no específica (NSIP) b) Neumonía intersticial tipo usual (UIP) c) Daño alveolar difuso Neumonitis por aspiración
Pleura	Derrame pleural Neumotórax espontáneo
Vascular	Hipertensión arterial pulmonar
Otros	Carcinoma broncogénico "scar cáncer"

sencia de HLA DQB1*0301, DQB1*0601 con anticuerpos anti-topoisomerasa.^{15,16} La presencia de HLA DR3/DRw52a se ha asociado con el desarrollo de fibrosis pulmonar en pacientes con ESP.¹⁷ La presencia de polimorfismos del gen de la fibronectina se ha asociado al desarrollo de fibrosis pulmonar en escleroderma.¹⁸

En los individuos con la susceptibilidad genética y probablemente con la exposición de ciertos factores hormonales o ambientales se puede desarrollar una respuesta inmune anormal, en el caso de ESP hay expansión clonal de linfocitos Th2 con la producción de citocinas anti-inflamatorias y pro-fibróticas.^{19,20} Los linfocitos T CD8+ muestran sobrerregulación de genes de la familia de TGF-beta.

La respuesta inmune de los linfocitos B es muy característica de las diferentes formas clínicas de la enfermedad, de tal forma que la producción de anticuerpos anti-topoisomerasa-1 se presenta en la forma difusa de la escleroderma y tiene fuerte asociación con el desarrollo de fibrosis pulmonar, estos anticuerpos tienen actividad anti-fibroblastos, reaccionando contra antígenos de la superficie celular, induciéndolos a presentar un fenotipo pro-inflamatorio y pro-adhesivo. La presencia de anticuerpos con actividad anti-fibroblasto se asocia con mayor restricción de las pruebas funcionales y difusión de monóxido de carbono < de 60%.²¹⁻²³ Los anticuerpos contra proteínas centroméricas o RNP Th/to se presentan en la forma limitada de ESP y se asocian con el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar.

La homeostasis del tejido conectivo depende de un delicado equilibrio entre la síntesis y degradación de la matriz extracelular (MEC). La degradación de la MEC es regulada principalmente por las metaloproteinasas (MMP). Nishihija encontró niveles altos de anti-MMP3 en pacientes con escleroderma, comparados con controles (pacientes con lupus y dermatomiositis) y éstos correlacionaban con el grado de fibrosis de la piel, los autores sugieren que estos anti-MMP-3 pueden contribuir al desarrollo de fibrosis pulmonar al interferir con el ciclo síntesis/degradación de la MEC.²⁴

Los cambios vasculares son eventos muy tempranos en el curso de la enfermedad, existen alteraciones tanto de la vasoconstricción como en la vasodilatación. Endotelina-1 está incrementado en forma significativa en pacientes con ESP y es una proteína mediadora de vasoconstricción y de fibrosis, puede modificar el metabolismo

de la matriz extracelular y favorecer la transformación de fibroblasto a miofibroblastos que son característicos de la fibrosis pulmonar.²⁵

Las células endoteliales activadas incrementan la producción de diversas moléculas de adhesión, factores fibrinolíticos y pro-coagulantes, sustancias vasoactivas y proteínas de matriz extracelular.²⁶

Finalmente, se desarrolla un estado de fibrogénesis en donde los fibroblastos pulmonares son totalmente anormales, produciendo factores de crecimiento, entre los que destacan aquéllos de la familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) que es crucial en la iniciación y propagación de la respuesta fibrótica entre otras actividades.¹⁹ Los miofibroblastos incrementan su expresión de genes de matriz extracelular incluidas colágenas tipo I y III, fibronectina y fibrilinas por vías independientes de la activación de TGF-beta, lo cual en conjunto conllevan al estadio terminal de fibrosis.¹⁹

DIAGNÓSTICO

Cuadro clínico y exploración física: La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos desde el punto de vista respiratorio, así que hay que hacer un interrogatorio dirigido, buscando signos y síntomas de intersticiopatías para detectarlas de manera temprana. Al igual que todas las neumopatías intersticiales el síntoma más común es la disnea, primero al ejercicio y en etapas más avanzadas al reposo. La tos característicamente es no productiva. Es raro que el paciente se queje de dolor torácico, hemoptisis o fiebre. A la exploración física del tórax se pueden encontrar estertores crepitantes al final de la inspiración tipo velcro.²⁷

En la exploración de las extremidades es relevante mencionar la ausencia de hipocratismo digital o dedos en palillo de tambor; la hipótesis más aceptada es que debido al vasoespasmo y por consecuencia a la reducción del flujo sanguíneo digital, los factores de crecimiento endotelial (que juegan un papel importante en la patogénesis del hipocratismo) no son eficazmente liberados.

Lo más típico es que los síntomas cutáneos precedan a los síntomas pulmonares, sin embargo, se han reportado casos en que el paciente debuta con una enfermedad pulmonar tipo intersticial.

SEROLOGÍA

Los pacientes con ESP presentan anticuerpos antinucleares positivos en el 90-100% de los casos y no tienen correlación con la presencia o severidad del daño pulmonar. Sin embargo, los anticuerpos específicos que caracterizan a la enfermedad tienen fuerte asociación con las manifestaciones pulmonares y definen subgrupos clíni-

cos de enfermos. Por ejemplo, los anticuerpos anti-topoisomerasa I (antes conocidos como anti-Scl-70), están presentes en el 40% de los pacientes que tienen la forma difusa de la ESP y se asocian con el desarrollo de alveolitis fibrosante. Por otro lado, los anticuerpos anti-centrómero, presentes en el 60% de los casos con la forma cutánea limitada, muestran una fuerte asociación con el desarrollo de HAP. Generalmente los anticuerpos anti-topoisomerasa 1 y anticentrómero son excluyentes entre sí. Recientemente se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti-células endoteliales en pacientes con ESP y fibrosis pulmonar, aunque el papel patogénico de estos anticuerpos no se ha esclarecido.²⁸⁻³⁰ En la forma "Escleroderma sin escleroderma" los pacientes tienen característicamente fenómeno de Raynaud, trastornos de la motilidad esofágica, anticuerpos antinucleares positivos y cambios en la capilaroscopia, lo que permite diferenciarlos de la fibrosis pulmonar idiopática, el diagnóstico en estos casos se realiza por la presencia de anticuerpos anti-topoisomerasa-1.³¹

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR (PFP)

La anomalía fisiológica más común encontrada, como en todas las NID's, es de tipo restrictivo con disminución en la difusión de monóxido de carbono (Dlco). Este último es un indicador muy sensible que puede estar alterado en ausencia de anomalías tomográficas.³² Además, el Dlco correlaciona de manera directa con el grado de extensión de la enfermedad intersticial³³ y en muchos casos precede a la caída de la capacidad vital forzada (CVF).

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Radiografía simple: La radiografía simple de tórax puede aparecer normal, independientemente de que las PFP presenten alguna alteración. La probabilidad de llegar a un diagnóstico "exacto" por radiografía de tórax de enfermedad intersticial no es bueno, es de alrededor de un 25%.³⁴ Dependiendo de lo avanzado de la enfermedad intersticial, los hallazgos varían, desde observar vidrio despoluido basal bilateral en la fase temprana hasta infiltrado reticular o panal de abeja de predominio basal asociado con volúmenes pulmonares pequeños, indistinguible de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en etapas avanzadas (*Figura 3*).

Tomografía de alta resolución (TCAR): Hoy en día la TCAR ha desplazado a la radiografía simple de tórax en el diagnóstico eficaz de la enfermedad intersticial. En los estadios tempranos el único hallazgo a encontrar es discreto vidrio despoluido de predominio basal y subpleural, por eso, es muy importante solicitar la tomografía en pro-

no y supino, y así hacer la diferencia entre REAL vidrio despulido *versus* parénquima pulmonar comprimido. Si es REAL la afección parenquimatosa, los hallazgos en prono persistirán, por el contrario, si sólo se trata de parénquima pulmonar comprimido el corte en prono se verá normal (Figura 4).^{34,35}

La apariencia tomográfica por lo general, refleja el patrón histológico que presente el paciente. Los patrones

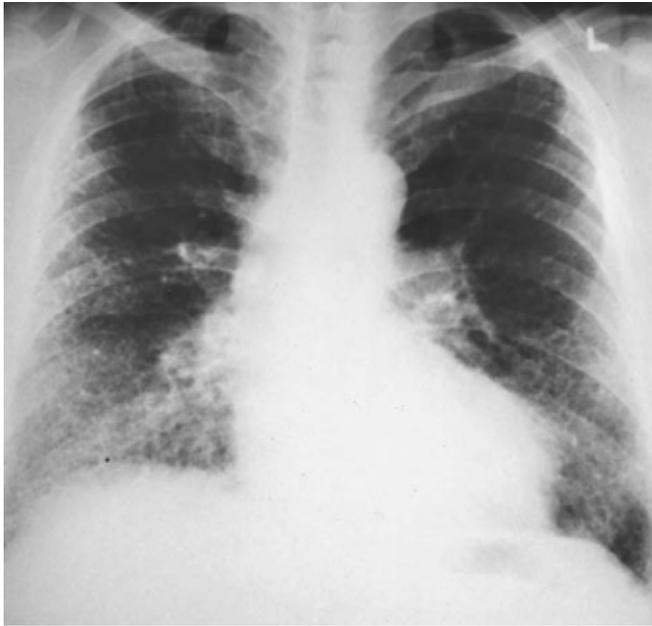


Figura 3. Paciente masculino de 54 años con diagnóstico de escleroderma, se aprecia infiltrado intersticial reticular bilateral, predominio basal con volúmenes pulmonares pequeños. Imposible distinguirlo de una FPI.

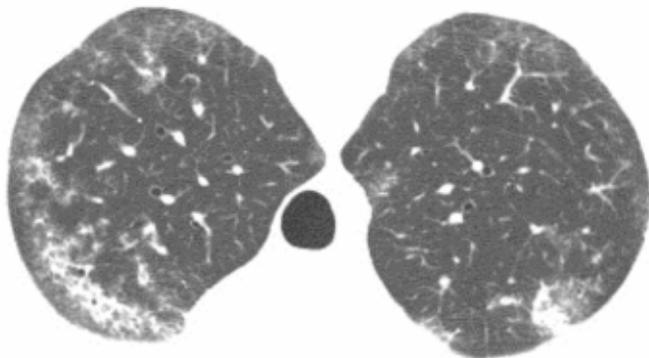


Figura 4 TCAR en prono se puede apreciar que los infiltrados reticulares persisten inclusive prono. Se trata de una paciente con diagnóstico de escleroderma y fibrosis pulmonar tipo NSIP. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb. UCSF.

histológicos más frecuentes son neumonía intersticial no específica (NSIP) de tipo celular o fibrótico, con o sin áreas de neumonía organizada (OP) y el patrón tipo neumonía intersticial usual (UIP) (Cuadro 2).

Patrón tipo UIP (Figura 5A) es casi indistinguible de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) —que también tienen el patrón histológico de UIP—; los hallazgos incluyen panal de abeja (60%), infiltrados reticulares y engrosamiento septal (45%). Clásicamente el panal de abeja se caracteriza por tener quistes pequeños irregulares, de predominio basal y subpleural y de localización posterior. A diferencia de la FPI, en las collagenopatías, (y escleroderma no es la excepción) el panal de abeja también se puede encontrar anterior y afectar lóbulos superiores (Figura 6). Otra clave para diferenciarlo de la FPI es ver el patrón UIP en una mujer y asociado a una dilatación esofágica. El vidrio despulido puede estar presente en este patrón pero es infrecuente. El patrón UIP asociado a escleroderma tiene un mejor pronóstico a largo plazo comparado con el patrón UIP asociado a FPI.³⁶

Patrón tipo NSIP. Es el patrón más frecuente en la escleroderma.³⁷⁻³⁹ Al igual que su contraparte histológica, puede ser de tipo celular o fibrótico. Cuando es de predominio celular los hallazgos típicos son áreas bilaterales difusas o en parche de vidrio despulido con o sin áreas de consolidación (OP), estas últimas tienden a ser basales (Figura 7A). Cuando la NSIP progresa al tipo fibrótico, a los hallazgos previos se agregan opacidades irregulares reticulares basales bilaterales con bronquiectasias por tracción que característicamente tienden a respetar el área subpleural, o sea, no llegar a la periferia (Figuras 8 y 9A). Encontrar panal de abeja es raro, aun en el tipo fibrótico, en caso de verlo, hay que pensar que se trata de un patrón tipo UIP.

La presencia de vidrio despulido frecuentemente correlaciona con la presencia de enfermedad reversible o “inflamación”⁴⁰ a menos que se encuentre coexistiendo con bronquiectasias por tracción y la presencia de infiltrado reticular y de panal de abeja correlaciona con enfermedad irreversible o fibrosis^{41,42} (Figuras 5B, 6B, 7B y 9B).

Otros hallazgos tomográficos frecuentes en pacientes con escleroderma incluyen engrosamiento pleural (30%) y dilatación esofágica (40-80%).

LAVADO BRONQUIOLOALVEOLAR (LBA)

La cuenta celular diferencial en el LBA se utiliza para evaluar “actividad” de la enfermedad intersticial denominada “alveolitis”. Alveolitis se define como un LBA hiper celular a expensas de un aumento de > 3% en los neutrófilos y de > 2 % en los eosinófilos.⁴³ Los pacientes con ESP y alveolitis tienen peor pronóstico comparados con

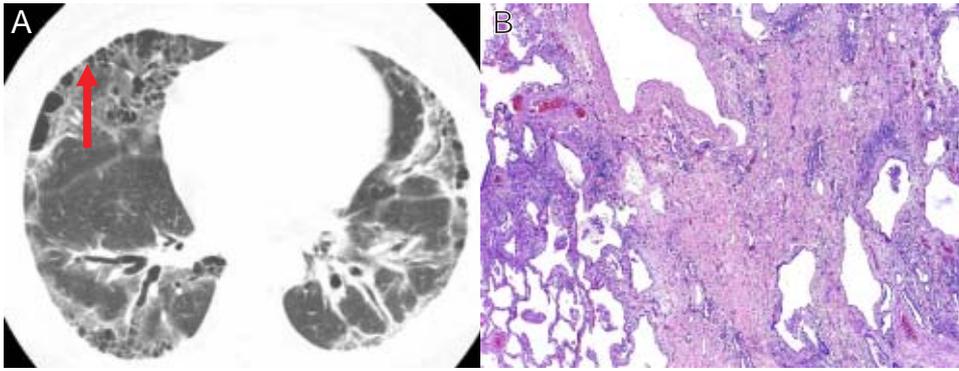


Figura 5. Escleroderma y patrón UIP. A. TCAR Patrón UIP en paciente con escleroderma: Nótese los infiltrados reticulares basales periféricos y la presencia de “panal de abeja” basal y subpleural posterior. En pacientes con colagenopatías tienden a tener también panal anterior a diferencia de la FPI. Se observan también imágenes reticulares difusas. B. Corte histopatológico donde se observa la presencia de parénquima normal alternando con densa fibrosis. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb. UCSF. Biopsia cortesía del Dr. Kirk Jones, UCSF.

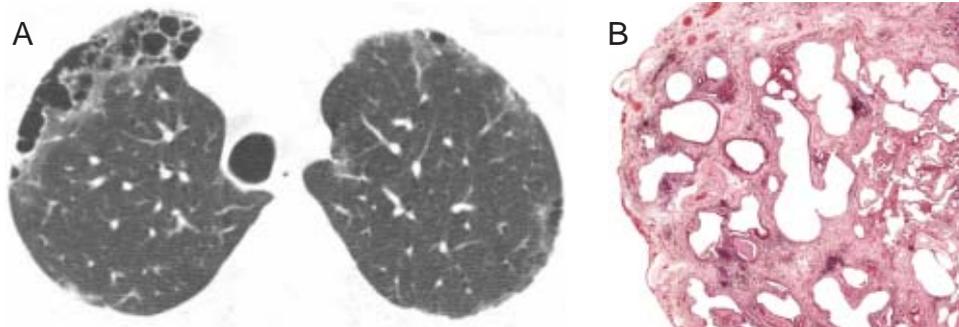


Figura 6. Escleroderma y patrón UIP. A. TCAR. Nótese la presencia del panal de abeja anterior y superior en una paciente con escleroderma. B. Corte histopatológico que muestra pérdida de la arquitectura normal con fibrosis avanzada que engruesa notablemente los septos alveolares y la formación de quistes compatibles con la imagen radiológica del panal de abeja. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb. UCSF Biopsia cortesía del Dr. Kirk Jones, UCSF.

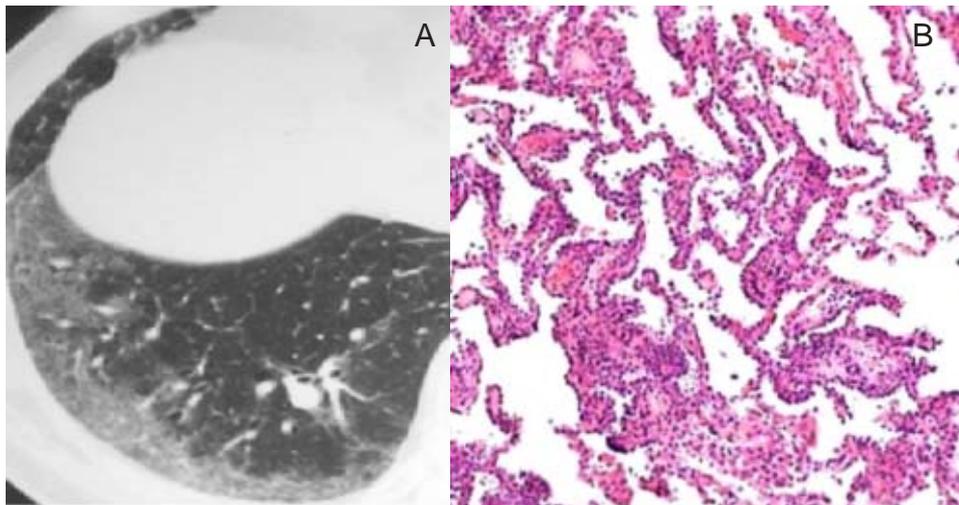


Figura 7. Escleroderma y patrón NSIP celular. A. TCAR Etapa temprana de una NSIP, se aprecian imágenes de vidrio despolido bilaterales de predominio basal. B. Correlaciona histopatológicamente con la forma celular NSIP, donde se aprecia el pulmón afectado de manera uniforme y engrosamiento de los septos por infiltrado mononuclear. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb. UCSF y Biopsia cortesía del Dr. Kirk Jones, UCSF.

aquellos sin alveolitis; en el estudio de White¹⁰ encontraron que los pacientes con escleroderma y alveolitis sin tratamiento mostraron a los 13 meses de seguimiento una caída de -7.1% en la CVF y de -9.6% en el Dlco comparados con aquellos pacientes sin alveolitis. Estu-

dios han demostrado que los pacientes con escleroderma y alveolitis de predominio neutrofílico tienen más disnea, mayores reducciones en los volúmenes pulmonares y en el Dlco y mayor extensión de la enfermedad correlacionada por tomografía, comparados con aquellos sin al-

veolitis.⁴⁴⁻⁴⁶ Por otra parte, Bourous encontró en 57 pacientes con escleroderma y fibrosis pulmonar tipo NSIP, que la presencia de eosinofilia en el LBA se asociaba con un aumento en la mortalidad independiente de tratamiento.³⁷

En conclusión, y a opinión de expertos,⁴⁷ un lavado de predominio neutrofílico nos habla de una enfermedad más extensa, mientras que un lavado de predominio eosinofílico nos habla de una enfermedad más progresiva.

Por estas razones, cuando tenemos un paciente con escleroderma, disnea y una tomografía dudosa o no concluyente para enfermedad intersticial, el LBA es de mucha ayuda para diagnosticar alveolitis e iniciar tratamiento temprano. Más aún, el LBA es importante para descartar infecciones o malignidad.

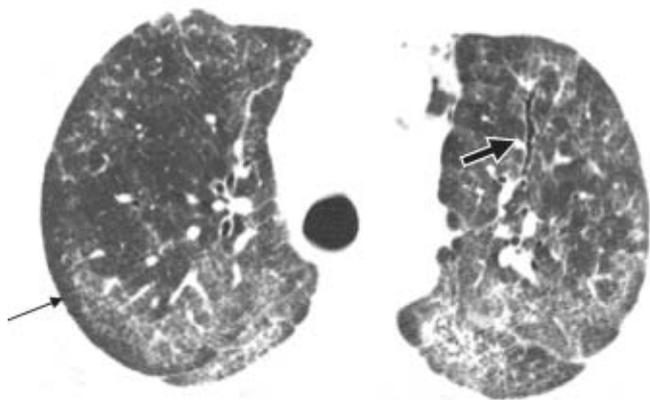


Figura 8. TCAR Escleroderma y patrón NSIP. Se aprecian áreas en parche de vidrio despulido que respetan la periferia (flecha delgada). Característico del patrón NSIP. Nótese que en algunas áreas, el vidrio despulido se asocia a bronquiectasias por tracción (flecha gruesa) que nos hablan de fibrosis más que de inflamación. Correlaciona histopatológicamente cuando la forma celular de NSIP convive con la forma fibrótica. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb. UCSF

BIOPSIA PULMONAR

Los dos patrones histológicos encontrados son NSIP (celular o fibrótico) y UIP. El patrón NSIP comprende un amplio espectro de afección desde leve inflamación de la pared alveolar hasta fibrosis. El tipo *NSIP celular* se caracteriza por presentar un infiltrado inflamatorio crónico en el intersticio pulmonar compuesto por linfocitos y células plasmáticas, donde la fibrosis está ausente, siendo típica del estadio temprano (*Figura 7B*). El tipo *NSIP fibrótico*, cuando la NID ha avanzado, se caracteriza por la presencia de paredes alveolares que están engrosadas a consecuencia tanto de infiltrado inflamatorio como de fibrosis. En los dos patrones el pulmón se encuentra afectado de manera homogénea y uniforme. Se afecta el intersticio que rodea a las vías aéreas, vasos sanguíneos, septos interlobulares y pleura. Se pueden encontrar también focos de neumonía organizada (OP) antes conocida como BOOP. No se encuentran focos de fibroblastos y es raro el panal de abeja⁴⁸ (*Figura 9B*).

Mientras que el patrón UIP se caracteriza por involucro periférico y lesiones heterogéneas en diferentes tiempos de evolución que alterna con áreas de pulmón normal. Los focos de fibroblastos son la clave de este patrón y hay áreas de fibrosis y panal de abeja. La inflamación es leve a moderada y consiste en linfocitos y células plasmáticas así como hiperplasia de neumocitos tipo II (*Figura 5B*). Las áreas de panal de abeja están compuestas por espacios quísticos-fibróticos delineados por epitelio bronquiolar y llenos de mucina⁴⁸ (*Figura 6B*).

El patrón histológico más frecuente encontrado en la escleroderma es el de NSIP.^{37,39} En estas 2 grandes series NSIP fue encontrado en 78% de 80 pacientes y 68% de 19 pacientes. El tipo fibrótico es el que predomina sobre el celular (76% versus 24%). El patrón de tipo UIP es más raro y fue encontrado en 8% y 26% respectivamente.

Aunque en este estudio japonés, Fujita y cols³⁸ encontraron que de 9 pacientes, 5 (56%) tenían patrón NSIP y

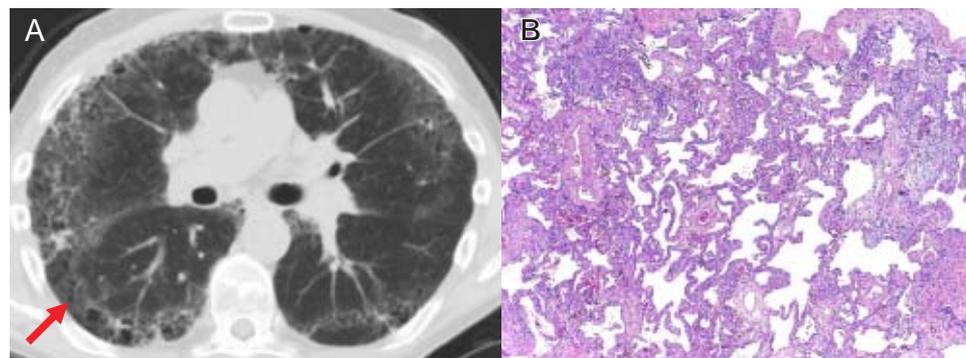


Figura 9. Escleroderma y patrón NSIP fibrótico. A. TCAR donde se aprecia infiltrado reticular basal y bronquiectasias por tracción que tienden a "respetar la periferia" (flecha) característico del patrón NSIP. B. NSIP fibrótica. Corte histopatológico que muestra fibrosis intersticial difusa compatible con las imágenes reticulares. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb. UCSF y Biopsia cortesía del Dr. Kirk Jones, UCSF.

4 (44%) tenían patrón tipo UIP, la larga prevalencia de UIP en este estudio tiene varios sesgos, ya que el número de pacientes en la cohorte es pequeño ($n = 9$) y por que los pacientes se encontraban en estadio final. Ellos también encontraron, como se dijo anteriormente, alta correlación del patrón UIP con el panal de abeja por tomografía.

Aunque la FPI histológicamente presenta el mismo patrón (UIP) las diferencias pronósticas difieren de manera abismal, teniendo menos mortalidad a 5 años en el grupo de la UIP asociada a escleroderma (70% *versus* 16%).^{33,36}

En el estudio de Bouros³⁷ se analizaron 80 pacientes con escleroderma, la sobrevida a 5 años entre pacientes con patrón tipo NSIP (celular o fibrótica) *versus* patrón UIP no tuvo diferencias desde el punto de vista estadístico (91% *versus* 82%).

Ya que no hay diferencias en la sobrevida entre los distintos patrones histopatológicos y porque no tienen impacto en la decisión de recomendar un tratamiento, la biopsia pulmonar no se recomienda de manera rutinaria en pacientes con escleroderma y fibrosis pulmonar.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la fibrosis pulmonar asociada a escleroderma continúa siendo un reto debido a que no hay un tratamiento 100% efectivo y libre de serios efectos colaterales.⁴⁹ Los glucocorticoides a altas dosis ponen al paciente en riesgo de desarrollar crisis renal, por lo que no están indicados en escleroderma como monoterapia. Se recomiendan en uso concomitante con otro inmunosupresor y a dosis de no más de 15 mg/día.^{50,51}

AGENTES INMUNOSUPRESORES

Ciclofosfamida

La terapia con ciclofosfamida intravenosa se ha usado en algunos estudios no controlados, ya sea sola o con pequeñas dosis de prednisona,⁵²⁻⁵⁵ mostrando cambios no estadísticamente significativos en la CVF. Los efectos colaterales reportados han sido: náusea, leucopenia, infecciones y cistitis hemorrágica.

Es el agente que por décadas ha sido más utilizado. Recientemente el grupo del Dr. Tashkin ("scleroderma lung study") publicó su experiencia con ciclofosfamida oral (2 mg/kg/d) en un estudio multicéntrico placebo controlado en 158 pacientes. Después de 12 meses de seguimiento la diferencia de la CVF entre ciclofosfamida y placebo fue de 2.53% favoreciendo ciclofosfamida. Cabe mencionar que 33% en el grupo de la ciclofosfamida no terminaron el tratamiento a consecuencia de efectos colaterales como hematuria, leucopenia, neutropenia y neu-

monía.⁵⁶ Por lo tanto, aunque modestamente efectiva, no es bien tolerada y a opinión de algunos expertos⁵⁷ no debe de ser considerada el estándar de oro para tratamiento.

Azatioprina

Dheda y colaboradores⁵⁸ reportaron 11 pacientes tratados con azatioprina, con seguimiento de un año. De los 8 pacientes que finalizaron el tratamiento, 5 mostraron mejoría (definida como un cambio favorable mayor del 10% en la CVF y/o $> 15\%$ en el DLco) y 3 permanecieron estables. Sin embargo, 3 pacientes discontinuaron el tratamiento a consecuencia de serios efectos colaterales (carcinoma de lengua y tuberculosis). Lo que sugiere que aunque podría ser efectiva no es bien tolerada. Nadashekovich y colaboradores⁵⁹ compararon 60 pacientes con escleroderma y fibrosis pulmonar, tratándolos con ciclofosfamida (2 mg/kg/d) o azatioprina. (2.5 mg/kg/d) por 18 meses. Ciclofosfamida fue superior a azatioprina, mostrando estabilización en la CVF y en el DLco, pero los pacientes en el grupo de la ciclofosfamida mostraron más efectos colaterales.

Micofenolato mofetil (MMF)

La experiencia más vasta con este agente es en pacientes postrasplante por su mecanismo de acción que es principalmente inhibir a los linfocitos. Y últimamente ha sido el foco de atención en busca de nuevas alternativas para este padecimiento. Recientemente un estudio piloto por Lioussis y colaboradores⁶⁰ mostró la estabilización en las PFP específicamente la CVF de 5 pacientes con escleroderma y fibrosis pulmonar después de 6 meses de tratamiento con MMF, sin embargo, el seguimiento fue muy corto para sacar alguna conclusión definitiva. Poco después Swigris y colaboradores⁶¹ realizaron un estudio retrospectivo en 28 pacientes con diferentes colagenopatías y fibrosis pulmonar, todos tratados con MMF, 9 de ellos tenían escleroderma. Los valores de CVF, capacidad pulmonar total y DLco se mantuvieron estables después de 12 meses de seguimiento. La mayoría de esos pacientes habían fallado a tratamiento previo con terapia inmunosupresora y además estaban recibiendo prednisona en conjunto con MMF, por lo que es difícil precisar que los resultados observados sean atribuibles sólo al MMF.

Zamora y colaboradores⁶² revisaron en un estudio retrospectivo 17 pacientes con escleroderma y fibrosis pulmonar tratados con MMF, 12 de ellos con alveolitis comprobada por BAL. Todos los pacientes recibieron MMF como primer tratamiento y no tenían terapia concomitante. Después de 12 meses de terapia 4 sujetos (24% mejoraron, 12 (70%) permanecieron estables y 1 (6%) empeoró.

En los 3 estudios la dosis utilizada fue de 2 g por día, en ninguno de los estudios se discontinuó la terapia debido a efectos colaterales. Se necesita un estudio prospectivo, placebo controlado para sacar conclusiones de esta prometedora terapia.

TRASPLANTE PULMONAR

No hay mucho escrito en la literatura respecto al trasplante pulmonar en pacientes con escleroderma. Rosas y colaboradores⁶³ revisaron de manera retrospectiva el desenlace de 9 pacientes con escleroderma y fibrosis pulmonar después del trasplante. Al comparar este grupo contra FPI encontraron no diferencias en la incidencia anual de rechazo agudo, creatinina postrasplante o infecciones (virales, bacterianas u hongos). La sobrevida a 4 años fue ligeramente mejor en el grupo de escleroderma pero no estadísticamente significativa (76% vs 69%).

Massad y colaboradores⁶⁴ en un estudio retrospectivo y multicéntrico revisaron 47 pacientes con escleroderma y fibrosis pulmonar después del trasplante. Veintisiete pacientes fueron sometidos a trasplante unilateral y 20 a trasplante bilateral. La sobrevida por Kaplan-Meier a 1 y 3 años fue de 67.5% y 45.9% respectivamente. No encontraron diferencia al comparar con otros pacientes que recibieron el trasplante pulmonar por otras etiologías.

Por lo anterior, podemos concluir que es una buena opción en pacientes que no responden a los esquemas terapéuticos mencionados previamente.

REFERENCIAS

1. Mayes MD, Lacey JV, Jr., Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. Aug 2003; 48(8): 2246-2255.
2. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. Mar 2002; 81(2): 139-153.
3. Denton CP, Black CM. Targeted therapy comes of age in scleroderma. *Trends Immunol* 2005; 26(11): 596-602.
4. Salerni R, Rodnan GP, Leon DF, et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1977; 86(4): 394-399.
5. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1986; 29(4): 515-524.
6. Trad S, Amoura Z, Beigelman C, et al. Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1): 184-191.
7. Steen VD. The lung in systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol* 2005; 11(1): 40-46.
8. Freemer M aTKJ. in Chapter 21. *Connective Tissue Diseases*. . *Interstitial Lung Diseases Fourth Edition*. 2003; Schwarz & King (Eds). p. 535.
9. Sahhar J, Littlejohn G, Conron M. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: the need for early screening and treatment. *Intern Med J* 2004; 34(11): 626-638.
10. White B, Moore WC, Wigley FM, et al. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000; 132(12): 947-954.
11. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, et al. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990; 113(5): 352-357.
12. Altman RD, Medsger TA, Jr., Bloch DA, et al. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991; 34(4): 403-413.
13. Morel PA, Chang HJ, Wilson JW, et al. HLA and ethnic associations among systemic sclerosis patients with anticentromere antibodies. *Hum Immunol* 1995; 42(1): 35-42.
14. Reveille JD, Owerbach D, Goldstein R, et al. Association of polar amino acids at position 26 of the HLA-DQB1 first domain with the anticentromere autoantibody response in systemic sclerosis (scleroderma). *J Clin Invest* 1992; 89(4): 1208-1213.
15. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, et al. The HLA-DR and DQ genes control the autoimmune response to DNA topoisomerase I in systemic sclerosis (scleroderma). *J Clin Invest* 1993; 92(3): 1296-1301.
16. Morel PA, Chang HJ, Wilson JW, et al. Severe systemic sclerosis with anti-topoisomerase I antibodies is associated with an HLA-DRw11 allele. *Hum Immunol* 1994; 40(2): 101-110.
17. Briggs DC, Vaughan RW, Welsh KI, et al. Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Lancet* 1991; 338(8768): 661-662.
18. Avila JJ, Lympny PA, Pantelidis P, et al. Fibronectin gene polymorphisms associated with fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20(1): 106-112.
19. Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol* 2005; 26(11): 587-595.
20. Rottoli P, Magi B, Perari MG, et al. Cytokine profile and proteome analysis in bronchoalveolar lavage of patients with sarcoidosis, pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Proteomics* 2005; 5(5): 1423-1430.
21. Henault J, Robitaille G, Senecal JL, et al. DNA topoisomerase I binding to fibroblasts induces monocyte adhesion and activation in the presence of anti-topoisomerase I autoantibodies from systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54(3): 963-973.
22. Henault J, Tremblay M, Clement I, et al. Direct binding of anti-DNA topoisomerase I autoantibodies to the cell surface of fibroblasts in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10): 3265-3274.

23. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22(4): 709-735.
24. Nishijima C, Hayakawa I, Matsushita T, et al. Autoantibody against matrix metalloproteinase-3 in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 2004; 138(2): 357-363.
25. Highland KB, Silver RM. New developments in scleroderma interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(6): 737-745.
26. Hummers LK. Microvascular damage in systemic sclerosis: detection and monitoring with biomarkers. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8(2): 131-137.
27. Weaver AL, Divertie MB, Titus JL. The lung scleroderma. *Mayo Clin Proc* 1967; 42(11): 754-766.
28. Basu D, Reveille JD. Anti-scl-70. *Autoimmunity* 2005; 38(1): 65-72.
29. Senecal JL, Henault J, Raymond Y. The pathogenic role of autoantibodies to nuclear autoantigens in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 2005; 32(9): 1643-1649.
30. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35(1): 35-42.
31. Vano Sanchis D AGG, Yglesias PJ. Systemic sclerosis sine scleroderma presenting as pulmonary interstitial fibrosis. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 382-383.
32. Wilson RJ, Rodnan GP, Robin ED. An Early Pulmonary Physiologic Abnormality in Progressive Systemic Sclerosis (Diffuse Scleroderma). *Am J Med* 1964; 36: 361-369.
33. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Functional impairment in lone cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis: a comparison. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(5): 1657-1664.
34. Webb WR. in Chapter14. Collagen-vascular Diseases. "Thoracic Imaging" Webb&Higgins (eds). 2005: 429.
35. Franquet T. Cap 9. Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa. Tórax, pulmón, pleura y mediastino (Cardoso& Criales&Moncada) eds. 1999: 12.
36. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(6): 1583-1590.
37. Bours D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(12): 1581-1586.
38. Fujita J, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, et al. Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(3): 281-283.
39. Kim DS, Yoo B, Lee JS, et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19(2): 121-127.
40. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, et al. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology* 1993; 189(3): 693-698.
41. MacDonald SL, Rubens MB, Hansell DM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology* 2001; 221(3): 600-605.
42. Wells AU, Hansell DM, Corrin B, et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax* 1992; 47(9): 738-742.
43. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. The BAL Cooperative Group Steering Committee. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(5 Pt 2): S169-202.
44. Behr J, Vogelmeier C, Beinert T, et al. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(2 Pt 1): 400-406.
45. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, et al. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med* 1990; 88(5): 470-476.
46. Wells AU, Hansell DM, Haslam PL, et al. Bronchoalveolar lavage cellularity: lone cryptogenic fibrosing alveolitis compared with the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1474-1482.
47. Latsi PI, Wells AU. Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15(6): 748-755.
48. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(2): 277-304.
49. Valentini G. [Therapy of systemic sclerosis]. *Reumatismo* 2004; 56(1): 1-8.
50. Kohno K, Katayama T, Majima K, et al. A case of normotensive scleroderma renal crisis after high-dose methylprednisolone treatment. *Clin Nephrol* 2000; 53(6): 479-482.
51. Steen VD, Medsger TA, Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(9): 1613-1619.
52. Davas EM, Peppas C, Maragou M, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol* 1999; 18(6): 455-461.
53. Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002; 29(4): 731-736.
54. Ostojic P, Damjanov N. Improvement of lung function in patients with systemic sclerosis after 6 months cyclophosphamide pulse therapy. *Clin Rheumatol* 2006: 1-3.
55. Valentini G, Paone C, La Montagna G, et al. Low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic sclerosis: an open prospective efficacy study in patients with early diffuse disease. *Scand J Rheumatol* 2006; 35(1): 35-38.
56. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354(25): 2655-2666.
57. Martinez FJ, McCune WJ. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354(25): 2707-2709.

58. Dheda K, Laloo UG, Cassim B, et al. Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2004; 23(4): 306-309.
59. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006; 25(2): 205-212.
60. Liossis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2006.
61. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006; 130(1): 30-36.
62. AC Zamora PW, HR Collard, MK Konolly, BM Elicker, WR Webb, N Tchao, LL Koth, TE King, Jr., JA Golden. Mycophenolate Mofetil in Scleroderma-related Interstitial Lung Disease. Presented as Abstract in ATS. 2006.
63. Rosas V, Conte JV, Yang SC, et al. Lung transplantation and systemic sclerosis. *Ann Transplant* 2000; 5(3): 38-43.
64. Massad MG, Powell CR, Kpodonu J, et al. Outcomes of lung transplantation in patients with scleroderma. *World J Surg* 2005; 29(11): 1510-1515.





Proteinosis alveolar pulmonar

Mayra H Mejía A,¹ Delfino Alonso M,¹ Teresa de J Suárez L,¹ Andrea Estrada G,¹
Miguel O Gaxiola G,² J Guillermo Carrillo R¹

RESUMEN. La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una entidad poco frecuente, donde más del 90% de los casos en los adultos son primarios, las causas secundarias son hematológicas o inmunodeficiencias en general. Esta enfermedad muestra alteraciones morfológicas muy características, en donde el acúmulo anormal de surfactante intra-alveolar se manifiesta con trastornos en el intercambio gaseoso, un proceso restrictivo de gravedad variable y los hallazgos de imagen son muy específicos, sobre todo en tomografía computada de alta resolución (TCAR), lo que contrasta con la casi ausencia de datos clínicos; la respuesta clínica en general es satisfactoria con remisión del cuadro posterior al lavado pulmonar total y en ocasiones en forma espontánea, con sobrevividas casi del 100% en los últimos años, las complicaciones son poco frecuentes y se presentan en el primer año del diagnóstico y éstas son principalmente de índole infeccioso donde los patógenos oportunistas no son infrecuentes, todo ello al parecer asociadas a la disfunción macrofágica mediadas por alteraciones en el factor estimulante de colonias granulocito/macrófago (GM-CSF).

Palabras clave: Proteinosis alveolar pulmonar (PAP), surfactante, tomografía computada de alta resolución (TCAR), factor estimulante de colonias granulocito/macrófago (GM-CSF).

ABSTRACT. Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare entity, more than 90% of the adult cases are primary, and the secondary causes are in general hematological or immune deficiencies. This disease shows very characteristic morphological changes, where the abnormal accumulation of surfactant in the intra alveolar space give us an alterations in the blood gas analysis, a restrictive process of variable severity and the images features are very specific overall in the high resolution computed tomography (HRCT), all this contrasts with the remarkable absence of clinical data; the clinical response is satisfactory in general with clinical remissions after total lung lavage or in spontaneous way, survival rates approach 100% in the last years, complications are infrequent and occur during the first year after diagnosis, the infectious process are the primary events and the opportunistic pathogens are not uncommon; all this in association with macrophage dysfunction mediated by the alterations in the granulocyte macrophage- colony stimulating factor (GM-CSF).

Key words: Pulmonary alveolar proteinosis (PAP), surfactant; high resolution computed tomography (HRCT), granulocyte/macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF).

PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) corresponde a una enfermedad intersticial difusa única, donde encontramos como característica patológica el acúmulo de una cantidad excesiva y anormal de material proteináceo rico en lípidos, derivado del surfactante, en los espacios aéreos alveolares y en ocasiones a nivel de la vía aérea periférica, en donde el intersticio pulmonar permanece relativa-

mente normal,¹ probablemente la PAP representa una respuesta inespecífica de la célula epitelial alveolar (neumocitos tipo II), el macrófago alveolar, o ambos a una gran variedad de lesiones;² este desorden se refiere a una entidad pulmonar rara y enigmática, con una historia natural muy variable, con casos que van desde una franca progresión hacia la insuficiencia respiratoria hasta una resolución total en forma espontánea.^{3,4} entidad que tiene una distribución mundial, con una incidencia estimada de 0.36 casos por millón de habitantes y una prevalencia de 0.37 casos por millón de habitantes,⁵ motivo por el cual es muy difícil acumular la suficiente experiencia en este desorden aun en centros de referencia y por lo tanto lo es más para el clínico que trabaja en forma aislada.

¹ Clínica de Enfermedades Intersticiales del Parénquima Pulmonar, INER.

² Departamento de Morfología, Unidad de Investigación, INER.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dra. Mayra H. Mejía A. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Clínica de Enfermedades Intersticiales del Parénquima Pulmonar. Servicio Clínico número 1. Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI, Tlalpan México DF.

E-mail: Mayramej@yahoo.com

Clasificación

En forma casi invariable cuando se presenta un caso de PAP en general éste será de origen idiopático o primario,

ya que esta forma representa a más del 90% de los casos de esta entidad, esta forma ocurre en sujetos previamente sanos y en forma usual sin antecedentes hereditarios ni de exposición ambiental u ocupacional, pero hay que tener en mente que las formas secundarias ocasionarán entre el 5 a 10% de los casos de PAP,⁶ y éstas están asociadas a alguna de las siguientes alteraciones:

- 1) **Exposición a polvos o químicos**, en especial la inhalación de sílice en forma aguda con cuadro histopatológico de silicoproteinosis⁷
- 2) **Procesos infecciosos**, en donde la asociación con algún patógeno en general manifiesta una complicación durante la evolución de la PAP más que la causa; sin embargo algunos procesos infecciosos probablemente sean el proceso primario que precipita a la aparición de la PAP, por ejemplo la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* relacionada o no a infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁸
- 3) **Inmunocompromiso**, en general éste va asociado a neoplasias hematológicas (linfoma, leucemia mieloide),⁹ en particular durante la infancia;¹⁰ se ha asociado a inmunodeficiencia combinada grave, así como a la deficiencia del factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF),¹¹ o disfunción en los macrófagos que guían a deficiencias
- 4) **Deficiencia de apoproteína del surfactante**, esta rara forma recesiva autosómica de PAP es vista en neonatos, asociada con deficiencia de una de las cuatro formas de apoproteínas halladas en el surfactante¹²

Patogénesis

Aunque el estímulo para la acumulación de este material lipoproteínico intraalveolar permanece aún desconocido, probablemente sea el resultado de una combinación de factores genéticos y adquiridos que afectan el metabolismo del surfactante; la síntesis del surfactante pulmonar (*Cuadro 1*)^{1,3} es función de las células epiteliales tipo II y su remoción depende de factores de fagocitosis y degradación enzimática por las células del sistema fagocítico mononuclear, reabsorción por las células epiteliales tipo II para su reprocesamiento y eliminación a través de los linfáticos pulmonares (*Cuadro 2*),⁶ así una alteración única o combinada de estos factores debe participar en la patogénesis de la PAP; la cual parece representar una respuesta común a un gran número de lesiones pulmonares.

El material alveolar en la PAP es en gran parte derivado de los fosfolípidos de las células epiteliales tipo II y semeja al surfactante, el resto son detritus celulares y proteínas del plasma, incluyendo las cuatro apoproteínas (SP-A a SP-D), las cuales son esenciales para el metabolismo del surfac-

Cuadro 1. Surfactante pulmonar.

El surfactante pulmonar es producido por las células epiteliales tipo II, funciona reduciendo la tensión superficial de la interfase líquido-aire en la pared de los alvéolos, de tal modo que facilita la distensibilidad pulmonar y previene de atelectasias.

El 90 a 95% del surfactante se compone por lípidos, del 5 a 10% son proteínas y menos del 1% son carbohidratos; los fosfolípidos, en particular fosfatidilcolinas saturadas constituyen el 80% de la fracción del lípido, mientras que la porción de la proteína se compone en gran parte por las proteínas del surfactante A, B, C, y D (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D), que contribuyen a las propiedades activas y estructurales del surfactante, participan en su metabolismo, opsonización de patógenos y estimulan la función de defensa macrofágica.

Cuadro 2. La producción del surfactante y su catabolismo.

- Los lípidos del surfactante se sintetizan dentro del retículo endoplásmico y se transportan a través del aparato de Golgi en cuerpos laminares, lo mismo sucede con las proteínas del surfactante que también son transportadas a través del aparato de Golgi; estas vesículas se fusionan con los cuerpos multivesiculares dentro del citoplasma celular, donde el proceso final de las proteínas ocurre en esta etapa; al fusionarse los cuerpos multivesiculares para la formación de cuerpos laminares, que representa la forma final del surfactante secretado, este último paso es dependiente de un proceso apropiado de la SP-B
- *La deficiencia de SP-B en ratones se presenta con acumulación de cuerpos multivesiculares y no pueden hacer cuerpos laminares*
- La remoción del surfactante en el 80% se debe a las células epiteliales tipo II, mientras que el resto es procesado por los macrófagos alveolares, aunque parece ser que su contribución es mayor, ya que el catabolismo del surfactante a través del GM-CSF está mediado por el macrófago alveolar.
- *La deficiencia del GM-CSF o su receptor beta en ratones desarrolla PAP*

tante, en general la acumulación de los fosfolípidos es el resultado de una sobreproducción (proliferación y descamación de las células epiteliales tipo II), disminución en la depuración (función macrofágica deficiente), o ambos, lo cual aún no ha sido elucidado, ya que el mecanismo probablemente varía de acuerdo a la causa de la PAP.

Son así, al menos tres, los mecanismos fisiopatológicos hasta el momento que conducen a la PAP:

- 1) La acumulación excesiva de lipoproteínas del surfactante en los alvéolos pulmonares
- 2) Los casos congénitos que se presentan en el periodo neonatal con hipoxemia grave (2% de los casos)

- 3) Como resultado de uno de los diversos defectos genéticos en la proteína del surfactante (SP-B) o en la molécula del receptor β_c del GM-CSF.

Cuadro clínico

La PAP es una entidad que se presenta en forma más común en el adulto, particularmente entre los 30 y 50 años, aunque los casos reportados abarcan desde la infancia hasta la edad senil, en donde cerca del 60 a 80% de los pacientes son hombres, por lo que encontramos una relación hombre:mujer entre 2:1 a 4:1; además de ser una entidad que se presenta principalmente en fumadores,^{3,4} lo que puede estar asociado en forma histórica a un uso más común de tabaco en el género masculino.

La PAP se presenta con un comienzo insidioso y crónico, donde el promedio de evolución de los síntomas previo al diagnóstico es de 7 meses, la disnea es el síntoma que se presenta más común, ésta tiende a ser de esfuerzo que progresa en forma lenta, gradualmente, se acompañará frecuentemente de tos, la cual es seca y en raras ocasiones hemoptoica; pero es importante considerar el hecho de que se puede presentar en forma asintomática y ser diagnosticada por un examen radiográfico de tórax de rutina; en forma menos frecuente encontramos dolor pleurítico, febrícula intermitente y pérdida de peso, así vemos que el cuadro clínico es muy variable durante el curso de la enfermedad. El examen físico se caracteriza por la ausencia de signos anormales en la exploración de tórax en reposo, en ocasiones se auscultan estertores crepitantes que pueden ser audibles en el 50% de los pacientes aproximadamente, se ha descrito la presencia de hipocratismo digital y cianosis en alrededor del 25% de los casos de PAP.¹³ (Cuadro 3).

La acumulación de este material lipoproteínico en el espacio aéreo alveolar ocasiona que al momento del diagnóstico de PAP los pacientes se presenten con anomalías en la radiografía de tórax y la tomografía computada de alta resolución del tórax (TCAR), así como alteraciones funcionales tanto en el intercambio gaseoso con datos de hipoxemia y en la mecánica pulmonar con un proceso pulmonar restrictivo.

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax muestra comúnmente consolidación del parénquima pulmonar, lo cual obedece al llenado de los espacios alveolares por el material lipoproteínico (Figura 1), en donde la presencia de broncograma aéreo se observará en raras ocasiones (Figura 2). Sin embargo, en algunos casos la imagen que se encuentra está dada por opacidades nodulares mal definidas que tienden a confluir (Figura 2), o bien

Cuadro 3. Signos y síntomas en proteinosis alveolar pulmonar.

Signo/síntoma	Rosen (n = 27) %	Asamoto (n = 68) %	Rubinstein (n = 14) %	INER (n = 10) %
Disnea	63	52	64	100
Tos	33	24	36	100
Dolor torácico	22	3	14	
Hemoptisis			14	
Crepitantes	15	31		60
Hipocratismo	11	6		50
Cianosis	19	4		100
Fiebre	22	2		20
Pérdida de peso	19			66

Se muestra la frecuencia de síntomas en la PAP en las diferentes series publicadas (modificado de Mazzone et al.,¹³) aquí mostramos todos los casos vistos en los últimos 10 años en el INER con diagnóstico histológico de PAP y cuál fue su comportamiento sintomático en comparación a las otras series clínicas.

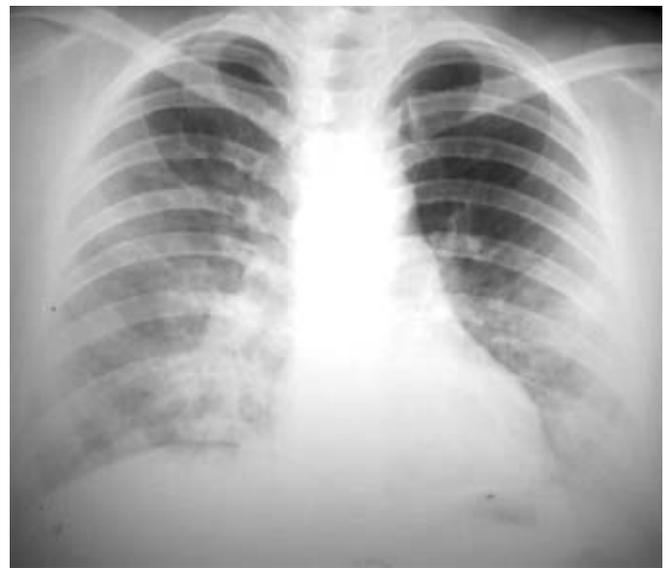


Figura 1. En donde observamos consolidación del parénquima pulmonar por llenado del espacio alveolar, siendo más aparente hacia ambas bases pulmonares.

sólo observaremos una opacidad difusa en vidrio despulido (Figura 3); todas estas imágenes parenquimatosas tendrán una distribución en parches o difusa, predominando la distribución perihiliar bilateral que semeja a la imagen del edema pulmonar agudo en "alas de mariposa" pero sin la presencia de cardiomegalia ni derrame pleural, en donde los ángulos costofrénicos se encuentran respetados (Figura 2). Dado que el principal hallazgo radiológico son las marcas del espacio aéreo donde los cambios patológicos son casi entera-

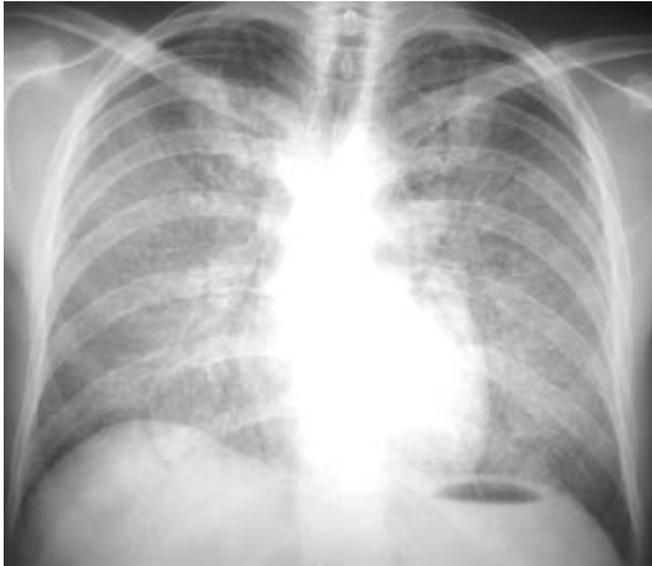


Figura 2. En donde observamos múltiples opacidades nodulares que tienden a ser confluentes principalmente con distribución perihiliar bilateral semejando "alas de mariposa", obsérvese la presencia de broncograma aéreo, y cómo están respetados los ángulos costofrénicos.



Figura 3. Obsérvese una tenue opacidad difusa conocida como vidrio despolido.

mente el resultado del llenado alveolar,¹⁴ en algunos casos la fibrosis intersticial discreta, la infiltración celular y el edema septal están presentes, los cuales serán responsables de las imágenes reticulares en la radiografía de tórax (Figura 4).



Figura 4. Aunque la opacidad del llenado alveolar es el rasgo predominante, la fibrosis intersticial discreta e infiltración celular septal y edema están presentes, siendo los responsables de las imágenes reticulares en la radiografía de tórax.

Tomografía de tórax

La apariencia en la TCAR muestra múltiples anomalías¹⁵ que van desde opacidades nodulares mal definidas (nódulos del espacio aéreo) (Figura 5) a grandes áreas de opacidades en vidrio despolido o de consolidación del parénquima pulmonar (Cuadro 4);¹⁵ la presencia de una imagen de consolidación tiende a ser simétrica y bilateral, particularmente con una distribución hilar y perihiliar; de las imágenes más típicas en la TCAR de PAP es la presencia de una opacidad en vidrio despolido difuso en donde se aprecia la sobreposición del engrosamiento septal intra e interlobulillar, con frecuencia son sombras poligonales, y a esta imagen se le conoce como "patrón en pavimentación" (*crazy paving*)^{16,17} (Figura 6), debido a que algunos lobulillos pulmonares se encuentran respetados, donde los márgenes de las áreas afectadas con las áreas respetadas nos muestran una distribución denominada geométrica, debido a que esto semeja continentes que están rodeados por océanos en un mapa (Figura 7).¹⁵

Pruebas de función pulmonar

Como en otras enfermedades intersticiales difusas, en esta entidad encontramos alteraciones de tipo restrictivo de gravedad variable de acuerdo con la extensión de la afección parenquimatosa, en donde la mecánica pulmonar mostrará una caída en la capacidad vital forzada



Figura 5. Opacidades nodulares mal definidas (nódulos del espacio aéreo) con una distribución broncocéntrica y difusa.



Figura 7. Los márgenes de áreas afectadas con áreas respetadas nos dan una distribución denominada geométrica, ya que semeja continentes que están rodeados por océanos.



Figura 6. Opacidad en vidrio despulido difuso en donde hallamos la sobreposición del engrosamiento septal intra e interlobulillar, a esta imagen se le conoce como "patrón en pavimentación".

Cuadro 4. Hallazgos tomográficos en la proteinosis alveolar pulmonar (PAP).

Opacidad en vidrio despulido bilateral
Engrosamiento de los septos en áreas anormales
Sobreposición de los dos primeros (pavimentación)
Consolidación del espacio aéreo
Distribución geográfica o en parches

La combinación de imágenes nos da el patrón característico de esta entidad conocido como "pavimentación" con una distribución en parches o geométrica, lo cual nos orienta al diagnóstico de la PAP. (Tomado de Webb et al.¹⁵)

(CVF), volumen espirado forzado en el primer segundo (VEF₁), capacidad pulmonar total (CPT), y volumen residual (VR); el intercambio gaseoso se encuentra muy afectado, la hipoxemia presente estará causada por el incremento en el gradiente alveoloarterial de oxígeno, hallazgo casi universal en el paciente sintomático, así el análisis en los gases arteriales junto con la medición en la difusión de monóxido de carbono (DLCO) son las herramientas con más información en las pruebas de función pulmonar; todas estas anomalías funcionales son al menos en forma parcial reversibles posterior a un tratamiento efectivo,⁴ como el lavado pulmonar total, o bien durante las remisiones naturales de la enfermedad (Cuadro 5).

Diagnóstico

Frecuentemente se requiere examinación del tejido pulmonar afectado, por lo que la biopsia pulmonar es casi siempre necesaria para el diagnóstico de esta entidad; en general se obtiene a través de biopsia pulmonar a cielo abierto por una mini toracotomía o toracoscopia. Sin embargo, desde la introducción de la TCAR, donde el patrón tomográfico es muy orientador en esta patología,^{16,17} se puede realizar biopsia transbronquial guiada por imagen con una alta efectividad, por lo que la broncoscopia toma aún mayor relevancia como procedimiento diagnóstico,¹⁸ es bien conocido que al momento de realizar el lavado broncoalveolar (LBA) en muchos casos se obtiene un líquido donde el aspecto macroscópico es muy orientador por sus características opacas de aspecto "lechoso", que al momento del examen microscópico pre-

senta una tinción granular eosinofílica difusa con muy pocos macrófagos y que tiñe positivamente con el ácido periódico de Schiff (PAS) (Figura 8).

Morfología

La PAP es una rara enfermedad pulmonar difusa que muestra un patrón de llenado del espacio aéreo, que se caracteriza por la acumulación intraalveolar de material eosinofílico rico en lípidos, el examen morfológico a microscopía de luz del parénquima pulmonar, muestra que los espacios alveolares están llenos con un material eosinofílico granular que tiñe PAS positivo, con frecuencia

Cuadro 5. Comportamiento al seguimiento en siete casos con PAP, en CVF y saturación de oxígeno inicial y postlavado pulmonar.

No. paciente	Seguimiento	CVF inicial	CVF final	Sat. R inicial	Sat. R final
1 RJL	10 años	70%	103%	77%	92%
2 VGF	3 años	52%	91%	71%	85%
3 CGA	3 años	41%	72%	66%	91%
4 NRG	3 años	62%	84%	69%	88%
5 VGM	5 años	59%	73%	72%	90%
6 FPR	4 años	55%	80%	71%	82%
7 MCR	1 año	60%	82%	75%	94%

Se muestran los datos iniciales y a la última visita de seguimiento en siete pacientes con PAP, que son controlados regularmente en el INER en los últimos 10 años (1996-2006), aquí vemos cómo la CVF y la saturación inicial tiende a mejorar o normalizar posterior al manejo

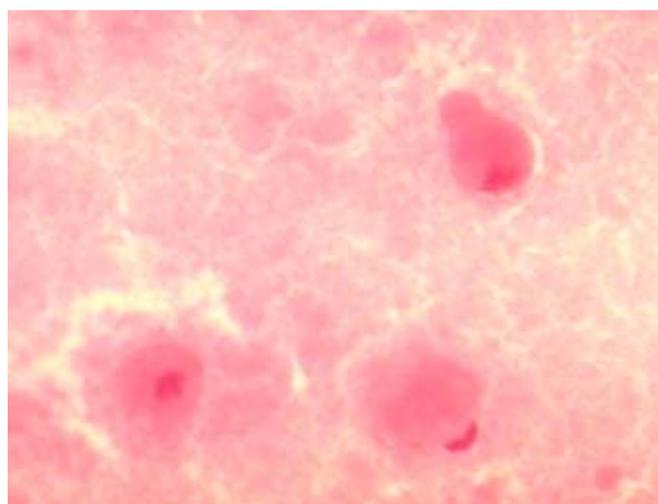


Figura 8. Aspecto microscópico del líquido de lavado broncoalveolar, con material granular eosinofílico con la presencia de muy pocos macrófagos.

con un alo de retracción que separa la pared alveolar ligeramente del exudado, en donde además podemos observar embebido en este denso material granular cristales de colesterol¹⁹ (Figura 9), donde los macrófagos alveolares son de aspecto espumoso por contener en su citoplasma múltiples vacuolas de lípidos (Figura 10). En la descripción clásica de la PAP no hay evidencia de afectación intersticial con cambios a este nivel ni fibrosis; sin embargo, de acuerdo a la cronicidad de la enfermedad, estas alteraciones pueden desarrollarse durante el curso de la enfermedad.¹⁹

Tratamiento

La remoción del material en exceso del surfactante alveolar con repetidos lavados con solución salina en los segmentos pulmonares fue inicialmente descrita en los 60; en la actualidad los lavados pulmonares utilizan anestesia general y ventilación única con tubo endotraqueal de doble lumen como la terapia estándar en las últimas décadas para los pacientes sintomáticos, este procedimiento es bien tolerado en forma usual, mostrando una mejoría clínica, fisiológica y radiológica en más del 84% de los casos después de la primera intervención terapéutica, con un periodo libre de síntomas variable, pero que en promedio es de unos 15 meses antes de la recurrencia sintomática de la PAP, por lo que es necesario volver a repetir los lavados pulmonares terapéuticos con cierta regularidad en estos periodos de recaída. La técnica y los aspectos de seguridad del lavado pulmonar total está bien descrito,²⁰ utilizándose varios litros de solución salina que en ocasiones son requeridos hasta un total de 20 a 40 litros. Debido a que el índice de depuración del líquido residual del lavado en el espacio alveolar es rápido,²¹ en algunos pacientes es conveniente el lavado pulmonar bilateral secuencial durante la misma sesión anestésica; en forma más reciente las técnicas alternativas del lavado pulmonar dirigido por broncoscopia han reportado variaciones en la cantidad del volumen de líquido a utilizar.^{21,22}

Pronóstico

En cualquier caso de PAP el curso clínico puede ser de tres formas:

- 1) Estabilidad pero con síntomas persistentes
- 2) Mejoría espontánea o después de la terapia
- 3) Deterioro progresivo

En donde las muertes relacionadas directamente a la PAP son debidas a la presencia de insuficiencia respiratoria (72%) o un proceso infeccioso relacionado no controla-

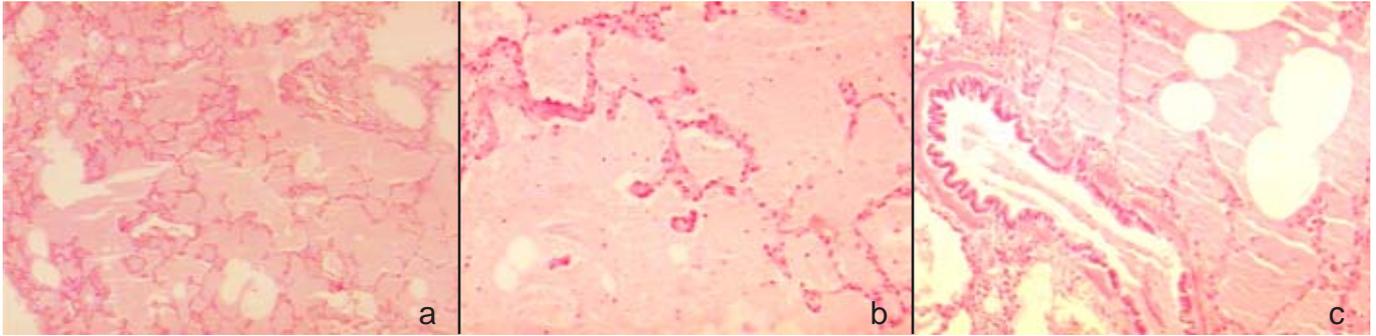


Figura 9. a) Imagen panorámica en donde se muestra el material proteináceo de aspecto eosinofílico granular que ocupa los espacios alveolares en forma difusa que representa el dato histológico característico de esta entidad; en algunas zonas apreciamos un alo de retracción que separa a este material de las paredes alveolares, b) podemos observar que el intersticio se encuentra indemne sin distorsión de la arquitectura pulmonar, c) obsérvese cómo este material incluso llega a llenar las vías aéreas periféricas. Es importante hacer notar cómo embebido en este material de aspecto eosinofílico apreciamos múltiples imágenes redondas o en aguja, las cuales están vacías y muestran márgenes bien definidos que representan cristales de colesterol.

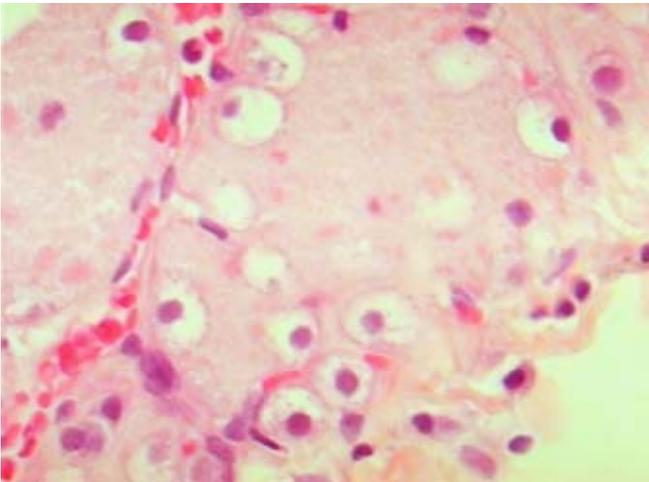


Figura 10. En este material proteináceo encontramos la presencia de múltiples macrófagos espumosos cuyo citoplasma se ve de aspecto granular.

do (18%), donde la mayoría de estos eventos ocurren en el primer año del diagnóstico, siendo de suma importancia el hacer notar que el promedio de supervivencia de los pacientes adultos es alrededor del 80% a 5 años;⁶ sin embargo en la última década ésta ha sido de cerca del 100%.^{4,6}

Infecciones y PAP

Un rasgo importante de la enfermedad es la susceptibilidad que presenta para infecciones pulmonares, incluyendo a gérmenes oportunistas,³ siendo así los procesos infecciosos las principales complicaciones que se presentan, pero que en general son poco comunes; por otro lado hay que recordar que la PAP puede ser secundaria,

se presenta posterior a un proceso infeccioso y no ser la infección una consecuencia de la misma PAP, como se ha reportado en casos de neumonía por *P. jiroveci* en los pacientes con VIH,⁸ incluso hay reportes aislados donde otros gérmenes son causa y no efecto de la PAP como *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, ante la evidencia de infección en un paciente con PAP patógenos como *Nocardia asteroides*, y algunos hongos como *aspergillus* y *criptococo*, siguen siendo los agentes infecciosos que se aíslan con más frecuencia en estos pacientes, así mismo, cada vez se observan más infecciones por micobacterias, sobre todo *complejo avium intracellulare* (MAC).

Factor estimulante de las colonias granulocito-macrófago

El factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF) purificado a finales de los 70²³ tiene una potente capacidad para estimular la proliferación y diferenciación de neutrófilos y monocitos/macrófagos de las células hematopoyéticas; para su acción requiere tener una gran afinidad y especificidad por su receptor;²⁴ para los 90 el análisis de animales con deficiencia de este factor (GM-CSF) desarrollaban a las pocas semanas de su nacimiento patología pulmonar semejante a la PAP por acumulación del surfactante y estaba asociada a un incremento en la frecuencia de infecciones pulmonares,^{6,25} con un tamaño anormal en los macrófagos alveolares, los cuales muestran un acúmulo de proteínas del surfactante y lípidos; lo que sugiere que el GM-CSF en el pulmón probablemente sea crítico para la homeostasis normal del surfactante en los seres humanos de acuerdo a las observaciones en donde:

- 1) Los ratones con ausencia del GM-CSF muestran a nivel pulmonar una patología semejante a la PAP humana

- 2) Los macrófagos alveolares en murinos y la PAP humana comparten diversas anormalidades morfológicas y funcionales
- 3) El líquido del LBA y suero de los pacientes con PAP idiopática contienen una alta concentración de auto-anticuerpos neutralizantes contra el GM-CSF
- 4) La presencia de auto-anticuerpos para el GM-CSF son altamente específicos para la PAP idiopática, la presencia de auto-anticuerpos neutralizantes podría tener un efecto importante sobre los niveles de la bioactividad de GM-CSF en el pulmón.

El factor estimulante de las colonias granulocito-macrófago como terapia para la proteinosis alveolar pulmonar

De acuerdo al probable papel patogénico entre los anticuerpos neutralizantes del GM-CSF y la presencia de PAP, se ha sugerido como posible terapia su uso; en un estudio inicial se utilizaron 5 µg/kg/día de GM-CSF subcutánea con una dosis escalonada durante 39 semanas, siendo la respuesta lenta y mostrando una mejoría en el gradiente (A-a) O₂ evidente entre la cuarta y sexta semana de manejo, con una mejoría máxima entre la sexta y décima semana; la presencia de GM-CSF probablemente neutraliza a los anticuerpos, resultando en una dosis baja biológica efectiva, dado que todos los pacientes en tratamiento tenían detección de anticuerpos contra el GM-CSF no es evidente porqué las respuestas terapéuticas fueron variables. Aunque los datos disponibles son limitados, los títulos de anticuerpo que reflejan la capacidad neutralizante del GM-CSF puede ser más bajo en los sujetos respondedores; sin embargo, la mejoría en oxigenación se logra en forma más rápida después del lavado pulmonar total que con GM-CSF; pero la disponibilidad del recurso, las condiciones de co-morbilidad, y la severidad de los síntomas también influyen en las consideraciones del tratamiento.²⁶

CONCLUSIONES

La PAP es una entidad pulmonar crónica con una historia natural variable, donde las anormalidades histopatológicas a nivel pulmonar son el resultado final de diferentes etiologías, en los casos de PAP primaria se sugiere que las alteraciones en el GM-CSF tiene una fuerte relación con la enfermedad, por el papel que éste juega en la homeostasis y depuración del surfactante de los espacios aéreos, la presencia de autoanticuerpos séricos contra el GM-CSF podrían servir como una herramienta diagnóstica no invasiva en esta entidad, y la manipulación terapéutica con este factor ser una alternativa en el manejo.¹³

REFERENCIAS

1. Schwarz MI, King TE. Miscellaneous interstitial lung diseases: in *Interstitial Lung Diseases*. 3rd edition. BC Decker, Hamilton: 1998: 725-728.
2. Persson A. Pulmonary alveolar proteinosis. In: *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 3rd edition, McGraw-Hill, New York. Vol 1: 1998: 1225-1230.
3. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis, mechanisms of disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 2527-39.
4. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis, progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-235.
5. Ben-Dov I, Kishinevski Y, Roznman J, Soliman A, Bishara H, Zelligson E, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in Israel: ethnic clustering. *Isr Med Assoc J* 1998; 1: 75-78.
6. Presneill J, Nakata K, Inoue Y, Seymour JF. Pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 593-613.
7. Buechner H, Ansari A. Acute silicoproteinosis: a new pathologic variant of acute silicosis in sandblasters, characterized by histologic features resembling alveolar proteinosis. *Dis Chest* 1969; 55: 274-278.
8. Ruben F, Talamo T. Secondary pulmonary alveolar proteinosis occurring in two patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1986; 80: 1187-1190.
9. Doyle A, Balcerzak S, Wells C, Crittenden J. Pulmonary alveolar proteinosis with hematologic disorders. *Arch Intern Med* 1963; 112: 940-946.
10. Dirksen U, Hattenhorst U, Schneider P, et al. Defective expression of granulocyte macrophage colony stimulating factor/interleukin - 3/interleukin - 5 receptor common beta chain in children with acute myeloid leukemia associated with respiratory failure. *Blood* 1998; 92: 1097-1103.
11. Dirksen U, Nishinakamura R, Groneck P, et al. Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common beta Chain expression. *J Clin Invest* 1997; 100: 2211-2217.
12. Nogee L, deMello D, Dehner L, Colten H. Deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 406-410.
13. Mazzone P, Thomassen M, Kavuru M. Pulmonary alveolar proteinosis: Recent advances. *Sem Respir Crit Care Med* 2002; 23: 115-126.
14. Lee K, Levin D, Webb R, Chen D, Storto M, Golden J. Pulmonary alveolar proteinosis: High resolution CT, Chest radiography, and functional correlations. *Chest* 1997; 111: 989-995.
15. Webb R, Muller N, Naidich D. Diseases Characterized primarily by parenchymal opacification. High resolution CT of the lung. 3rd edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia: 2001: 390-393.
16. Johkoh T, Itoh H, Muller N, Ichikado K, Nakamura H, Ikesoe J, et al. Crazy-paving appearance at thin section CT: spectrum of disease and pathologic findings. *Radiology* 1999; 211: 155-160.

17. Rossi S, Erasmus J, Vopacchio M, Franquet T, Castiglioni T, McAdams H. Crazy paving pattern at thin section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics* 2003; 23: 1509-1519.
18. Wang B, Stern E, Schmidt R, Pierson D. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis: a review and an update. *Chest* 1997; 111: 460-466.
19. Travis W, Rosado M, Colby T. Diffuse parenchymal lung diseases in: Non neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Atlas of non tumor pathology. Published by the American registry of pathology and the armed forces institute of pathology; 2002; 2: 169-176.
20. Shah P, Hansell D, Lawson P, Reid K, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax* 2000; 55: 67-77.
21. Chesnutt M, Nuckton T, Golden J, Folkesson H, Matthay M. Rapid alveolar epithelial fluid clearance following lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2001; 120: 271-274.
22. Cheng S, Chang H, Lau H, Lee L, Yang P. Pulmonary alveolar proteinosis: treatment by bronchofiberscopic lobar lavage. *Chest* 2002; 122: 1480-1485.
23. Burgess A, Camakaris J, Metcalf D. Purification and properties of colony-stimulating factor from mouse lung-conditioned medium. *J Biol Chem* 1977; 252: 1998-2003.
24. Evans C, Ariffin S, Pierce A, Whetton A. Identification of primary structural features that define the differential actions of IL-3 and GM-SCF receptors. *Blood* 2002; 100: 3164-3174.
25. Stanley E, Lieschke G, Grail D, Metcalf D, Hodgson G, Gall J, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathologic. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5592-5596.
26. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 524-531.





Bronquiolitis

Ana C Zamora M,^{1,2,3} Brent Kinder,^{1,2} Andrea Estrada,⁴ Mayra H Mejía A,⁴ Talmadge E King Jr^{1,2}

RESUMEN. La bronquiolitis que es una enfermedad inflamatoria de la vía aérea periférica, afecta al bronquiolo terminal y respiratorio; entidad que por lo general se encuentra presente en una amplia gama de entidades de causa conocida, así como desconocida. La bronquiolitis puede ser de tipo inflamatorio o proliferativa, cicatrizal o constrictiva, la primera en general responde al manejo antiinflamatorio; sin embargo, su forma cicatrizal tiende a progresar y causar serios trastornos funcionales y se asocia a un mal pronóstico en la evolución, esta revisión se centra a las causas más comunes como son las enfermedades colágeno-vasculares, medicamentos, postinfecciosas, y a los datos más relevantes en su estudio, como son los métodos de imagen, en especial a la tomografía computada de alta resolución (TCAR), donde los hallazgos tomográficos han logrado identificar y sugerir el diagnóstico aun sin un examen morfológico.

Palabras clave: Bronquiolitis, enfermedades colágeno-vasculares, fármacos antiinflamatorios, tomografía computada de alta resolución (TCAR).

ABSTRACT. Bronchiolitis is an inflammatory disease of the peripheral airway, involving the terminal and respiratory bronchioles, in general this entity is present in a great variety of pulmonary disorders of known and unknown etiology. Bronchiolitis is divided in proliferative or inflammatory as well as constrictive or cicatrizal, the first one responds to therapy very well specially with anti-inflammatory drugs, however in the cicatrizal form progress can cause very serious respiratory changes associated with a worse prognosis; this revision is focused in the more frequent causes of bronchiolar damage like collagen vascular diseases, drugs, post infectious, and punctually over image methods specially the high resolution computed tomography (HRCT) where the tomography findings identify and suggest the diagnosis even without the morphological exam.

Key words: Bronchiolitis, collagen-vascular diseases, anti-inflammatory drugs, high resolution computed tomography (HRCT).

Bronquiolitis es un término genérico que se usa clínicamente para describir varias enfermedades inflamatorias de las vías aéreas pequeñas, histológicamente la bronquiolitis es una inflamación inespecífica de los bronquiolos,¹ los bronquiolos son las vías aéreas que no contienen cartílago, es decir, son la vía aérea más periférica; están representados por el bronquiolo terminal que es puramente de conducción y no participa en el intercam-

bio gaseoso, con un diámetro de 0.7 mm y de ahí nacen los bronquiolos respiratorios, estos últimos presentan sacos alveolares en sus paredes y participan no sólo en la conducción aérea sino también en el intercambio gaseoso (representan la zona de transición), además de que dan nacimiento a los ductos alveolares y alvéolos.

CLASIFICACIÓN

Los desórdenes bronquiolares en general se pueden dividir en dos categorías principales, en primer lugar están aquellos relacionados directamente a la vía aérea como son la bronquiolitis celular (proliferativa) y la bronquiolitis obliterante (constrictiva), en segundo lugar tenemos a los desórdenes parenquimatosos que se acompañan de afectación bronquilar como son la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial difusa (BR-EID) y la neumonía organizada con bronquiolitis respiratoria (BOOP), entidades donde encontramos una inflamación parenquimatosas que simultáneamente involucra al bronquiolo.²

La bronquiolitis se puede clasificar desde el punto de vista clínico, basándose primariamente en el agente causal de la misma, incluyendo las de causa desconocida (*Cuadro 1*).

¹ Department of Medicine, Hospital General de San Francisco.

² División de Neumología y Terapia Intensiva de la Universidad de California, San Francisco, San Francisco, CA.

³ Departamento de Medicina, División de Neumología y Terapia Intensiva. Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" Monterrey, NL, México.

⁴ Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México D.F.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dra. Ana C. Zamora Martínez
1001 Potrero Avenue

San Francisco General Hospital

Room 5K1 Box 0862,

San Francisco, Ca 94110.

Teléfono: (415) 206-3512

Fax: (415) 695-1551

E-mail: azamora@ucsf.edu y zamoramtz@yahoo.com

Cuadro 1. Entidades clínicas condicionantes de bronquiolitis.

Lesión por inhalación	Humo de cigarro Inhalación de humos tóxicos Polvos minerales	
Postinfecciosas	Viral <i>Virus syncytial respiratorio</i> <i>Adenovirus</i> <i>Influenza y parainfluenza</i> <i>Citomegalovirus</i>	Otros agentes infecciosos <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Nocardia asteroides</i>
Reacción secundaria a drogas	Amiodarona Sulfasalacina Cefalosporinas Sales de oro	
Idiopática	No asociada a enfermedad Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial difusa Bronquiolitis obliterante asociada a neumonía organizada Bronquiolitis idiopática Panbronquiolitis difusa	Asociada a otras enfermedades Asociada a trasplante de órganos Asociada a enfermedad colágeno vascular Neumonitis por hipersensibilidad Neumonía eosinofílica crónica Tiroiditis crónica Neumonitis por aspiración Fibrosis pulmonar idiopática Vasculitis

De las múltiples causas de bronquiolitis consideramos abordar sólo algunas de ellas, esto principalmente por considerarlas las más frecuentes

INFECCIONES CAUSANTES DE BRONQUIOLITIS

Las causas postinfecciosas son las causas más comunes de bronquiolitis aguda, asociadas generalmente en la infancia a agentes virales –*syncytial respiratorio*, *parainfluenza e influenza*, *adenovirus*- y en la vida adulta a bacterias –*Mycoplasma pneumoniae*-, donde encontramos que la infección en el tracto respiratorio inferior da el subsiguiente daño de las células epiteliales; este tipo de bronquiolitis tiene una distribución mundial con brotes epidémicos relativamente predecibles de acuerdo con el agente etiológico; para *syncytial respiratorio* el comportamiento estacional de mayor gravedad es en el invierno más que durante la primavera, sugiriendo que el clima, humedad y otros factores ambientales puedan ser determinantes de la magnitud de la epidemia.³

La presentación clínica común en estos casos es una enfermedad semejante a un cuadro viral agudo con la presencia de coriza y estornudos de intensidad leve que ocurre durante los meses de invierno, para presentar algunos días después síntomas como tos generalmente seca, dolor torácico, sibilancias, disnea rápidamente progresiva, taquipnea y taquicardia, retracción torácica, y en casos de mayor gravedad cianosis, postración y en forma inusual falla respiratoria.

La imagen radiográfica puede ser normal o sólo mostrar datos de atrapamiento aéreo, en ocasiones se observa engrosamiento de las paredes bronquiales, consolidación segmentarias y atelectasias laminares o segmentarias, estas últimas por obstrucción más que por el proceso inflamatorio por tapones mucosos, el manejo en general se basa en medidas de apoyo, siendo necesario en raras ocasiones la necesidad de agentes antimicrobianos

SÍNDROME DE SWYER-JAMES

Este síndrome, conocido también como pulmón hiperclaro unilateral, es una complicación a largo plazo de la bronquiolitis en niños, especialmente seguida de una infección por *adenovirus*. El niño afectado puede estar asintomático, pero a menudo tiene infecciones pulmonares recurrentes y el desarrollo de bronquiectasias, los síntomas son: disnea de esfuerzo, hemoptisis, y tos crónica productiva. La radiografía de tórax muestra una hiperclaridad que afecta todo un lóbulo o todo el pulmón en forma unilateral; donde el volumen pulmonar es normal o reducido en la inspiración total; la obstrucción de la vía aérea ocurre durante la espiración, se encontrará vasculatura pulmonar disminuida en el lado afectado, y si esta alteración se presenta en etapas tempranas de la vida el pulmón no puede crecer normalmente y aparecerá más pequeño que el pulmón contralateral; si ésta ocurre después de la niñez, el pulmón puede estar de tamaño normal. Las pruebas de función pulmonar revelan obs-

trucción al flujo aéreo y una capacidad pulmonar total (CPT) disminuida en los casos en los cuales existe en forma concomitante fibrosis pulmonar.

BRONQUIOLITIS EN LA NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

La neumonitis por hipersensibilidad (NH) se define como una enfermedad inflamatoria difusa del parénquima pulmonar provocada por la inhalación repetitiva de partículas orgánicas, en donde la afección se encuentra a nivel de bronquiolos, alvéolos y espacio intersticial;⁴ la respuesta inflamatoria está mediada principalmente por una respuesta inmunológica exagerada que ocurre en un huésped susceptible, donde los factores que determinan la susceptibilidad genética son desconocidos, pero la NH es una enfermedad que se presenta en sujetos no atópicos; para que se presente NH en un sujeto susceptible es esencial que se inhalen partículas orgánicas menores de 3 µm de diámetro aerodinámico, lo que permite que estas partículas puedan llegar a depositarse en los bronquiolos terminales y los alvéolos,⁵ otras propiedades que parecen influir en la patogenia de esta enfermedad es la dificultad para que los macrófagos alveolares puedan digerir estas partículas. En México, la forma más común de NH es la inducida por inhalación de proteínas aviares, en especial palomas y pichones, aunque la enfermedad también puede presentarse por la exposición a otras aves.

La bronquiolitis en la NH se caracteriza por infiltrado en parches peribronquiolar, principalmente de linfocitos con un variado número de granulomas pobremente formados o histiocitos aislados, aproximadamente en la mitad de los pacientes la bronquiolitis se acompaña de fibrosis intraluminal parecido a lo observado en la neumonía organizada, la presencia de hipertrofia del músculo liso asociado a la fibrosis peribronquiolar contribuye a la estrechez externa del bronquiolo,⁴ así, vemos que el involucro bronquiolar es proporcional a la gravedad de la fibrosis que se observa en el parénquima pulmonar (*Figura 1*). Los hallazgos que se ven en algunas formas de NH por aves son similares a los

descritos para la bronquiolitis constrictiva, por lo que no es raro que en las pruebas de función pulmonar se presenten patrones mixtos tanto del tipo obstructivo como restrictivo; en otras formas de NH como es el caso del pulmón del granjero el involucro bronquiolar puede aparecer asociado a áreas de neumonía organizada.

En la imagen de tomografía los hallazgos más frecuentes son las áreas de disminución de la densidad, dando una imagen en mosaico (causado por la obstrucción de la vía aérea pequeña), seguido por vidrio despulido con nódulos centrolobulillares mal definidos (1-5 mm de diámetro) y un patrón reticular (*Figura 2*). El tratamiento de la enfermedad es evitar el agente causal y para el proceso inflamatorio el tratamiento con esteroides es muy útil.⁵

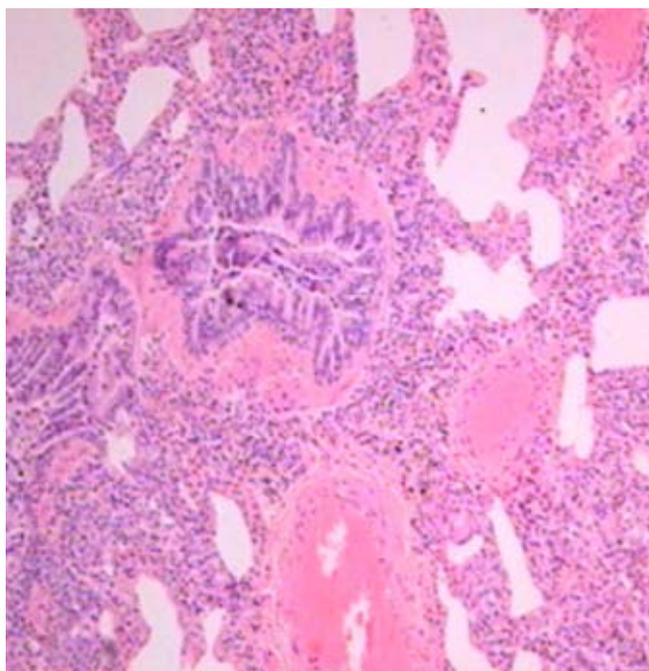


Figura 1. Imagen de un bronquiolo que muestra infiltrado inflamatorio linfocítico de distribución peribronquiolar.

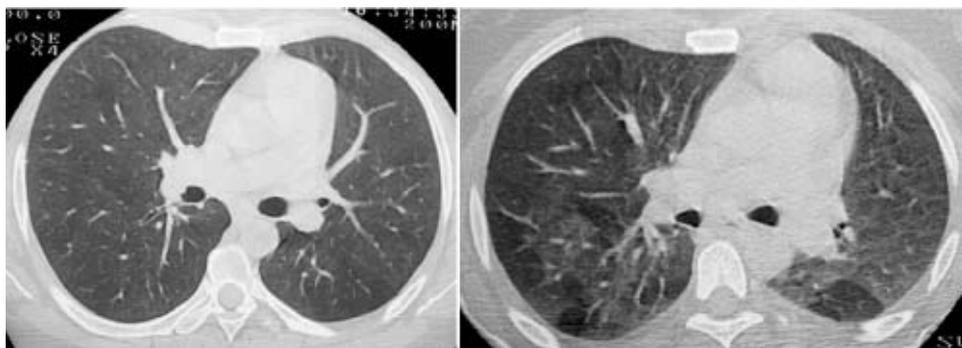


Figura 2. Imagen en TCAR en inspiración observamos nódulos en vidrio despulido de distribución broncocéntrica, en la imagen en espiración observamos áreas de atrapamiento aéreo.

BRONQUIOLITIS OBLITERANTE Y NEUMONÍA ORGANIZADA (BOOP)

Entidad definida a través del estudio morfológico, donde el parénquima pulmonar presenta una neumonía organizada de apariencia uniforme que abarca alvéolos, ductos alveolares y bronquiolos; la presencia de conglomerados de tejido conectivo y fibroblasto/miofibroblastos forman las estructuras conocidas como “cuerpos de Masson” que representan los pólipos que llenan los espacios alveolares y bronquiales; existe un mínimo infiltrado inflamatorio intersticial crónico, y la arquitectura pulmonar se encuentra preservada (*Figura 3*).

La forma idiopática representa la principal causa de esta entidad; sin embargo, existe una larga lista de posibles causas secundarias de esta entidad (*Cuadro 2*),² sin olvidar que en algunas ocasiones encontramos pequeñas áreas de BOOP en otras enfermedades intersticiales difusas (NIDs) pero no representan el patrón histológico predominante.

Entidad que se presenta en ambos géneros, siendo más frecuente en no fumadores, y la edad de presentación se encuentra entre la quinta y sexta década de la vida, los síntomas pulmonares generalmente se presentan con una duración menor a los tres meses desde su inicio al momento del diagnóstico, el lavado broncoalveolar (LBA) muestra linfocitosis moderada, los hallazgos de imagen radiográfica muestran infiltrados alveolares en parches y bilaterales de predominio basal, por lo que frecuentemente se confunden con cuadros de neumonía bacteriana; la tomografía computada de alta resolución (TCAR) muestra áreas de condensación parenquimatosa en parches de localización subpleural y basal predominantemente, en las

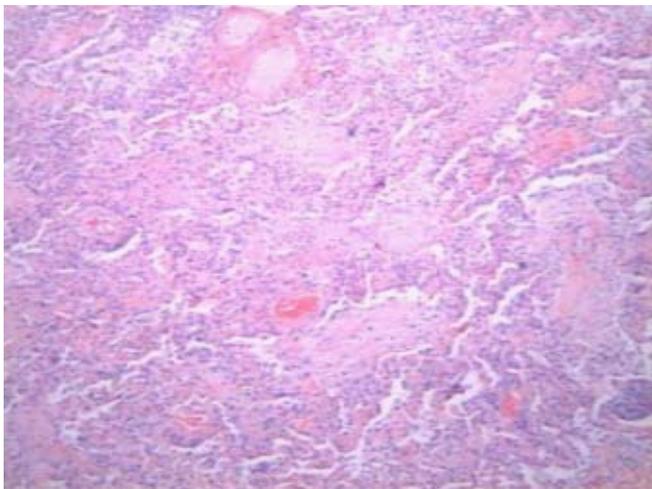


Figura 3. Infiltrado inflamatorio difuso en donde se observan imágenes “rosa pálido” dentro de los alvéolos en forma de pólipos conocidos como “cuerpos de Masson”.

zonas menos afectadas se aprecia imagen en vidrio despulido con la misma distribución (*Figura 4*).

Es de llamar la atención la excelente respuesta terapéutica al uso de antiinflamatorios esteroideos a dosis altas (prednisona a 1 mg/kg al día) por lo que continúa siendo el manejo de elección en estos casos, la disminución del esteroide es gradual en un periodo de tiempo nunca inferior a 6 meses y se prefiere llevar a 12 meses, y en general la recuperación en la mayor parte de los casos es total (cerca del 80%) sobre todo en los de origen idiopático, cuando la causa es secundaria, la respuesta en general varía en base a la enfermedad de origen, lo cual hace modificar dosis y duración del antiinflamatorio e incluso usar inmunosupresores; es importante hacer notar que los manejos menores al tiempo recomendado se asocian a recurrencia de la enfermedad hasta en un 30% de los casos, pero el reinicio del esteroide logra controlar estas recaídas.

BRONQUIOLITIS ASOCIADA A ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

El involucro a la vía aérea pequeña es poco frecuente en las colagenopatías, siendo la afectación parenquimatosa o intersticial la que predomina, la bronquiolitis por ser rara en estas entidades el conocimiento que se tiene es ba-

Cuadro 2. Algunas de las múltiples causas de neumonía organizada con bronquiolitis obliterante (BOOP).

Idiopático	Sin causa aparente
Postinfeccioso	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Adenovirus</i> , <i>virus de la influenza</i> , <i>Cryptococcus</i>
Relacionado a fármacos	Antibióticos (nitrofurantoína), Inmunosupresores (metotrexate), Antineoplásicos (bleomicina), Antifibrosantes (D-penicilamina), Sales de oro, antiarrítmicos (amiodarona)
Enfermedades reumatológicas	Artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren (SS) y esclerosis sistémica progresiva (ESP)
Desórdenes inmunológicos	Inmunodeficiencia común variable
Trasplante de órganos	Médula ósea, pulmón y riñón
Postradiación	Generalmente en el manejo de cáncer de mama
Causas misceláneas	Cirrosis hepática postalcohólica, tiroiditis crónica, cirrosis biliar primaria, síndrome mielodisplásico

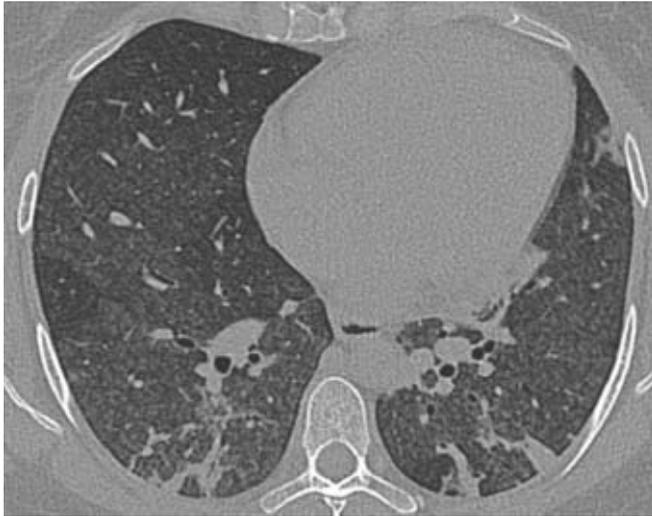


Figura 4. Corte tomográfico donde apreciamos múltiples áreas de consolidación en forma triangular de distribución subpleural basal en un caso de BOOP secundario.

sado en “reportes de casos” o “series de casos” en la literatura y en la mayoría de estos casos no hay reportes histopatológicos.⁶

Siendo la artritis reumatoide (AR) la colagenopatía asociada a bronquiolitis en forma más común, pero se ha reportado en síndrome de Sjögren (SS), lupus eritematoso sistémico (LES) y en esclerosis sistémica progresiva (ESP)

ARTRITIS REUMATOIDE (AR) Y BRONQUIOLITIS CONSTRICTIVA

La enfermedad de la vía aérea es muy frecuente en la AR comparada con otras enfermedades de tejido conectivo, independientemente de la historia de tabaquismo y no se sabe el porqué de su alta prevalencia.⁷ Es importante mencionar que la presencia concomitante de AR con SS no modifica ese riesgo.⁸

Recordemos que la **bronquiolitis constrictiva** corresponde a inflamación y fibrosis en la pared de los bronquiolos que causará una obstrucción lentamente progresiva de los mismos, dificultando el paso del aire y que generalmente no presenta cambios importantes en los ductos y alvéolos.

La mayoría de las pacientes son mujeres de edad madura y con una larga historia de AR con factor reumatoide (FR) positivo, se presentan con tos no productiva y disnea, a la exploración física encontramos estertores crepitantes y/o silbantes inspiratorios; mientras que la radiografía de tórax es normal en un tercio de los casos, las alteraciones muestran datos de hiperinflación en un 60% de los casos y engrosamiento de las paredes bronquiales,⁹ la TCAR en las

etapas incipientes es normal y hay atrapamiento aéreo en los cortes en espiración (también llamados cortes dinámicos) a medida que avanza el proceso se encontrará en inspiración el patrón de atenuación en mosaico (85-90%) y atrapamiento aéreo en espiración, podemos o no encontrar nódulos centrilobulares¹⁰ (Figura 5).

Las pruebas de función pulmonar (PFP) presentan un proceso obstructivo con disminución de la difusión de monóxido de carbono (Dlco). Los gases arteriales presentan hipoxemia y alcalosis respiratoria.

De todos los tipos de bronquiolitis, la constrictiva es la más común, se caracteriza por presentar infiltración linfoplasmocítica en la pared de los bronquiolos, donde el lumen se va obliterando gradualmente y la pared bronquiolar es destruida y reemplazada por tejido de granulación, el parénquima pulmonar afectado es el que se encuentra rodeando a los bronquiolos, las lesiones pueden hallarse en diferentes estadios o se pueden ver uniformes¹¹ (Figura 6). Estudios de inmunofluorescencia muestran depósitos granulares de IgM y depósitos lineares de IgG en la pared alveolar, sugiriendo lesión pulmonar autoinmune.¹²

El tratamiento con antibióticos y broncodilatadores es ineficaz, la terapia con esteroides podría ser efectiva en algunos pacientes; el uso concomitante de ciclofosfamida más prednisona oral ha sido recientemente sugerido. Zwemer y colaboradores reportaron un caso de AR con bronquiolitis refractaria a tratamiento y que mostró mejoría después de ser tratado con etanercept (inhibidor del factor de necrosis tumoral α) en combinación con Metotrexate.¹³ Otros reportes sugieren la terapia con macrólidos. Sin embargo, el pronóstico en general es malo, es una enfermedad progresiva con un curso crónico.

AR Y BRONQUIOLITIS OBLITERANTE CON NEUMONÍA ORGANIZADA (BOOP)

En una serie reportada por Yamamoto se encontró que el BOOP relacionado a AR representa el 14% de todos los casos de BOOP;¹⁴ siendo que los casos de BOOP son más frecuentes en mujeres con FR positivo. Los pacientes se presentan con tos no productiva y disnea, y frecuentemente tienen un antecedente reciente de infección de vías respiratorias superiores; a la exploración física se auscultan estertores crepitantes al final de la espiración aunque a veces se puede encontrar normal.

Las PFP muestran patología restrictiva, radiográficamente se encuentran en la radiografía simple o en la TCAR densidades alveolares en parche (Figura 7). En la biopsia pulmonar BOOP se caracteriza por presentar pólipos intraluminales de tejido conectivo, células inflamatorias que llenan parcial o totalmente la luz bronquiolar y que se extienden a los ductos y espacios alveolares (Figura 8), de ahí proviene su nombre.



Figura 5. Bronquiolitis constrictiva. TCAR en una paciente con diagnóstico de artritis reumatoide. Se aprecian áreas sutiles de perfusión en mosaico, nótese las bronquiectasias acompañantes. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb UCSF.

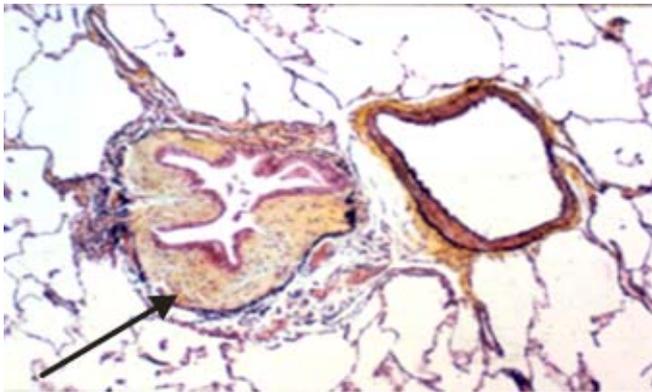


Figura 6. El bronquiolo respiratorio (flecha) muestra aumento de tejido conectivo en la capa subepitelial que estenosa concéntricamente el lumen del mismo. Teñido con hematoxilina y eosina. Fotografía cortesía del Talmadge E. King Jr. UCSF.

En general el BOOP presenta un pronóstico más favorable que la bronquiolitis constrictiva y usualmente responde rápido a los esteroides. Aunque casos fulminantes de BOOP se han reportado en AR.¹⁵

ARTRITIS REUMATOIDE Y BRONQUIOLITIS FOLICULAR

La bronquiolitis folicular es una enfermedad de vía aérea pequeña que está asociada a diversas enfermedades de tejido conectivo, incluyendo AR.¹⁶ También se ha descrito en pacientes con SS, AR juvenil, inmunodeficiencias y reacciones por hipersensibilidad.



Figura 7. BOOP. Paciente femenina con diagnóstico de artritis reumatoide. Se aprecian zonas de consolidación en parche de predominio basal compatible con el diagnóstico de BOOP. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb UCSF.

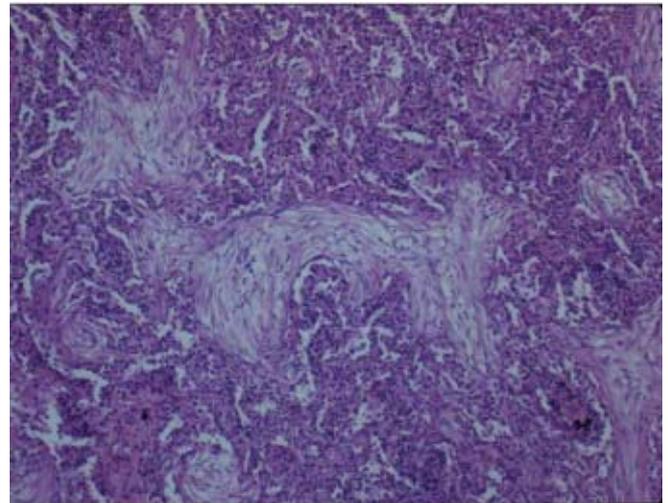


Figura 8. Imagen histopatológica BOOP. Se aprecian pólipos intraluminales de tejido conectivo, células inflamatorias que llenan parcial o totalmente la luz bronquiolar y que se extienden a los ductos y espacios alveolares. Fotografía cortesía del Talmadge E. King Jr. UCSF.

El paciente se presenta con disnea, fiebre, tos. El FR es positivo y frecuentemente a títulos altos (1:640 a 1:2,560). A la exploración física se pueden auscultar estertores crepitantes.¹⁷

Los gases arteriales revelan hipoxemia, hipocapnia y un gradiente alvéolo-capilar elevado, funcionalmente ambos patrones tanto obstructivo como restrictivo han sido descritos por espirometría, pero este último es el más frecuente.

La radiografía simple puede aparecer normal o presentar un infiltrado difuso de tipo reticular o reticulonodular.

En la TCAR se aprecian nódulos centrilobulares mal definidos de distribución peribroncovascular y de 1-3 mm de diámetro, con imágenes en árbol en gemación.⁹ Cabe mencionar que la perfusión en mosaico no se encuentra en este tipo de bronquiolitis¹⁸ (Figura 9).

El diagnóstico sólo se puede hacer con biopsia donde se encuentran abundantes folículos linfoides con centros germinales en las paredes de los bronquiolos y en el intersticio peribronquiolar este tipo de lesiones produce una compresión extrínseca del lumen bronquiolar muy característica “tipo boca de pescado”¹⁹ (Figura 10). Algunos autores sugieren que la bronquiolitis folicular puede ser el precursor de la neumonía intersticial linfoidea (LIP) y del pseudolinfoma.

La primera línea de tratamiento es con esteroides, en los casos refractarios se añade un agente inmunosupresor, la eritromicina se ha reportado que puede ser efectiva.

SÍNDROME DE SJÖGREN

La manifestación pulmonar más común de tipo intersticial es la neumonía linfoidea (LIP) seguida de bronquiolitis folicular y bronquiolitis constrictiva.²⁰ La enfermedad obstructiva de la vía aérea se ha reportado en pacientes con SS, especialmente en aquéllos en que el Sjögren es secundario a AR. La falta de lubricación o “deseccación” así como la afectación de las glándulas mucosas en el árbol traqueobronquial en estos pacientes juega un papel importante en las manifestaciones clínicas, donde los hallazgos más frecuentes son: rinitis atrófica, xerostomía, xerotráquea (manifestada por tos seca crónica), y bronquitis crónica, que son manifestaciones secundarias a la sequedad de mucosas que ocurre dentro del árbol traqueobronquial, el BOOP se ha reportado sólo en casos aislados.

El impacto clínico de la disfunción de la vía aérea no es severo, la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos o se quejan de tos seca y disnea leve. No se tienen datos en los casos reportados en la literatura de PFP; sin embargo, la biopsia pulmonar revela un infiltrado linfocitario en la pared de los bronquiolos que estrecha su luz (tipo bronquiolitis constrictiva).

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Menos del 5% de los pacientes con LES presentan obstrucción al flujo aéreo en las PFP y la mayoría de estos pacientes se encuentran asintomáticos.²¹ En la TCAR se puede encontrar engrosamiento de la pared bronquial y bronquiectasias en un 20% de los casos.¹⁰ La bronquiolitis es una complicación extremadamente rara, y son pocos los casos que han sido reportados de bronquiolitis constrictiva asociada a LES. Un paciente desarrolló obs-



Figura 9. Bronquiolitis folicular. En la TCAR se aprecian nódulos centrilobulares mal definidos en una paciente con AR y bronquiolitis folicular. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb UCSF.

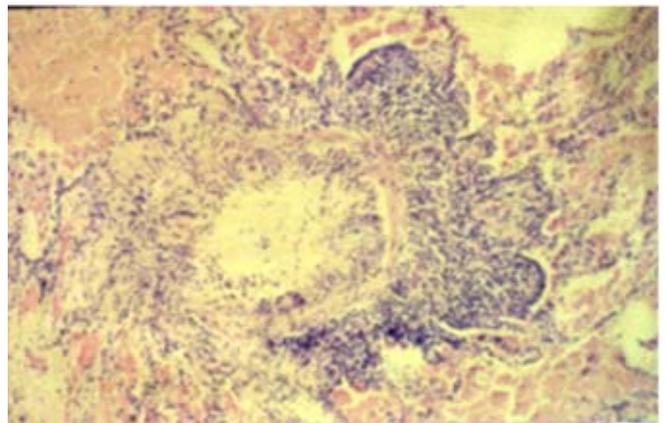


Figura 10. Bronquiolitis folicular. Histopatológica. Se aprecian folículos linfoides en las paredes de los bronquiolos. Fotografía cortesía del Talmadge E. King Jr. UCSF.

trucción rápidamente progresiva de la vía aérea y la biopsia pulmonar a cielo abierto reveló bronquiolitis obliterante,²² esta paciente respondió al tratamiento con esteroides; otra paciente con bronquiolitis constrictiva y LES de 49 años no tuvo una respuesta favorable al tratamiento con esteroides pero mejoró al agregarse ciclofosfamida.²³

ESCLERODERMA O ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA (ESP)

La manifestación pulmonar más frecuente en la ESP es la enfermedad intersticial, la enfermedad de la vía aérea pequeña asociada a escleroderma es muy infrecuente;

pero la hiperplasia focal linfoide o bronquiolitis folicular (*Figura 10*) se ha identificado en un 23% de los casos con escleroderma que tienen biopsia pulmonar a cielo abierto,²⁴ además se ha reportado que puede presentarse bronquiolitis obliterante secundario a tratamiento con D-Penicilamina.²⁵

BRONQUIOLITIS ASOCIADA A MEDICAMENTOS

Bronquiolitis (usualmente asociada a neumonía organizada) se ha reportado secundaria al uso de medicamentos (*Cuadro 3*). La mayoría de lo encontrado en la literatura son reportes de un caso.

BRONQUIOLITIS SECUNDARIA A SALES DE ORO

Las sales de oro se han usado para el tratamiento de la AR por más de 50 años, desafortunadamente su uso se ha limitado debido a los efectos colaterales, entre los efectos colaterales pulmonares se incluyen: neumonitis intersticial crónica, neumonía organizada y bronquiolitis obliterante.^{26,27}

Ya que los pacientes con AR presentan como complicación pulmonar bronquiolitis constrictiva, es muy difícil diferenciar los casos que son secundarios exclusivamente a las sales de oro.^{28,29} Se han reportado 4 casos de bronquiolitis secundarios a sales de oro,²⁸ todos los casos en mujeres de edad madura y con FR positivo, 3 de las 4 no fumadoras, todas presentaron disnea, tos y silbantes a la exploración, los 4 casos tenían eosinofilia periférica, en sus PFP tres de las cuatro mostraban un patrón restrictivo y sólo una de las cuatro mostró un patrón obstructivo, se trataron con esteroides y sólo dos pacientes presentaron mejoría total, una mejoría parcial y la última

Cuadro 3. Medicamentos asociados a bronquiolitis.

-
- * D-Penicilamina
 - * Sales de oro
 - * Amiodarona
 - * Hexametonio
 - * L-triptófano
 - * Busulfán
 - * Cocaína
 - * Cefalosporinas
 - * Sulfazalacina
 - * Acebutolol
 - * Sulindac
 - * Bleomicina
 - * Interferón
 - * Minociclina
 - * *Sauropus androgynus*
 - * Veneno de Paraquat
-

falleció; de forma muy interesante tres de los cuatro casos tenían al momento del diagnóstico artritis activa con nódulos subcutáneos y títulos altos de FR.

BRONQUIOLITIS SECUNDARIA A D-PENICILAMINA

Los efectos indeseables pulmonares o reacciones adversas descritas, secundarias al uso de la D-Penicilamina son:^{16,30}

- 1) Bronquiolitis obliterante
- 2) Infiltrados intersticiales
- 3) Síndrome de Good-Pasture
- 4) Broncoespasmo

La bronquiolitis obliterante se caracteriza por ser rápidamente progresiva y terminar en insuficiencia respiratoria, la mayoría de las pacientes con bronquiolitis asociada a D-Penicilamina son mujeres jóvenes y no fumadoras. El cuadro clínico se caracteriza por disnea y tos de 3 a 14 meses después de iniciado el tratamiento, con PFP obstructivas, la radiografía de tórax presenta hiperinflación y en la biopsia presenta las clásicas características previamente mencionadas de bronquiolitis constrictiva. La muerte por insuficiencia respiratoria ocurre hasta en un tercio de las pacientes, se recomienda la discontinuación de la D-Penicilamina y el tratamiento con esteroides y ciclofosfamida, pero en general tiene mal pronóstico.

BRONQUIOLITIS SECUNDARIA A AMIODARONA

Los efectos adversos más comunes de la amiodarona son: fotosensibilidad, coloración grisácea de la piel, disfunción tiroidea, depósitos corneales del medicamento, anormalidades en las pruebas de funcionamiento hepático y supresión de la médula ósea.³¹ La toxicidad pulmonar ocurre de un 5 a 15% de los pacientes y es de tipo dosis-dependiente, las anormalidades pulmonares preexistentes incrementan la posibilidad de toxicidad pulmonar y las manifestaciones clínicas tienden a ser peor, dependiendo de la reserva pulmonar previa.³²

La bronquiolitis obliterante con o sin neumonía organizada se presenta de manera abrupta, la presentación es aguda y se caracteriza por tos, fiebre, disnea e infiltrados alveolares en parche, simulando una neumonía, se presentan estertores crepitantes y frote pleural como hallazgos comunes a la auscultación.

La característica histopatológica que nos dice que la bronquiolitis es secundaria al tratamiento con amiodarona es la presencia de numerosos macrófagos espumosos en los espacios alveolares. Esta apariencia es debida a complejos "amiodarona-fosfolípidos" ya que este

medicamento, por sus propiedades intrínsecas de inhibir a la fosfolipasa A, causa la acumulación de fosfolípidos en los lisosomas pulmonares.³¹

El tratamiento esencial es discontinuar el medicamento, y administrar prednisona 40 a 60 mg por día en dosis regresivas hasta por 6 meses. Es importante recordar que la amiodarona se acumula en el tejido adiposo y que tiene una larga vida media (~45 días) por lo que no es de sorprenderse que la toxicidad pulmonar puede progresar independientemente de la discontinuación del medicamento y puede recurrir si la terapia con esteroides se interrumpe de manera temprana.

BRONQUIOLITIS SECUNDARIA A *SAUROPLUS ANDROGYNUS*

Un brote de insuficiencia respiratoria asociada al consumo de *Sauropus androgynus* sin cocer (es un vegetal famoso por sus propiedades de “bajar de peso”) fue reportado en Taiwan.^{33,34} La mayoría de las pacientes reportadas eran jóvenes. Tomaron el jugo de *Sauropus androgynus* mezclado con agua de piña o guayaba por un promedio de 10 semanas. Se presentaron con disnea progresiva, tos persistente e hipoxemia, las radiografías de tórax se reportaron normales, la TCAR demostró bronquiectasias y a la espiración un patrón de atenuación en mosaico sugestivo de bronquiolitis, y se confirmó el diagnóstico por biopsia. No se encontró un tratamiento y la respuesta a la prednisona fue parcial.

IMAGEN RADIOLÓGICA

Las radiografías simples en pacientes con bronquiolitis usualmente aparecen normales o tienen anormalidades inespecíficas tales como vidrio despulido o nódulos mal definidos, se pueden observar volúmenes pulmonares con hiperinflación, secundarios al atrapamiento aéreo, este último debido a la inflamación y consecuente estenosis del bronquiolo, por lo que la radiografía simple de tórax no es útil para diferenciar entre los diferentes tipos de bronquiolitis.

IMAGEN TOMOGRÁFICA

La tomografía computada de alta resolución (TCAR) es superior a la radiografía simple en la valoración de la vía aérea pequeña, donde las características técnicas son muy importantes para evitar artificios en la imagen (*Cuadro 4*).³⁵

La unidad funcional más pequeña del pulmón es el lobulillo pulmonar secundario, el lobulillo pulmonar secundario está compuesto de un bronquiolo central que va acompañado de una arteriola pulmonar, el área donde se encuentran el bronquiolo y la arteriola se denomina “cen-

Cuadro 4. Características técnicas en la TCAR para evaluar la vía aérea.

- 1) Grosor del corte entre 1 a 2 mm (preferentemente de 1.25 mm)
- 2) Reconstrucción espacial tipo óseo
- 3) Niveles y amplitud de ventana de - 700 UH y entre 1,000 y 1,500 UH respectivamente

* *Muy importante es recordar que una amplitud de ventana inferior a 1,000 UH producirá un engrosamiento artificial de la pared bronquial*

trilobular”, esta área está delimitada por los septos interlobulares donde corren los linfáticos y las venas. En un sujeto normal las arteriolas pulmonares centrilobulares son visibles en la TCAR como pequeñas ramas de un árbol localizadas a 2-3 mm de la superficie pleural, pero su bronquiolo acompañante no se visualiza porque está lleno de aire y sus paredes son muy delgadas; en cambio los septos interlobulares son identificables de manera esporádica y en forma sutil. Por lo tanto cualquier opacidad centrilobular que no sea la arteria es considerada patológica (*Figura 11*).

La TCAR es de gran valor en la evaluación de la enfermedad bronquilar, ya que en condiciones normales los bronquiolos, que miden menos de 2 mm no son visibles. Sin embargo, tenemos signos directos e indirectos que

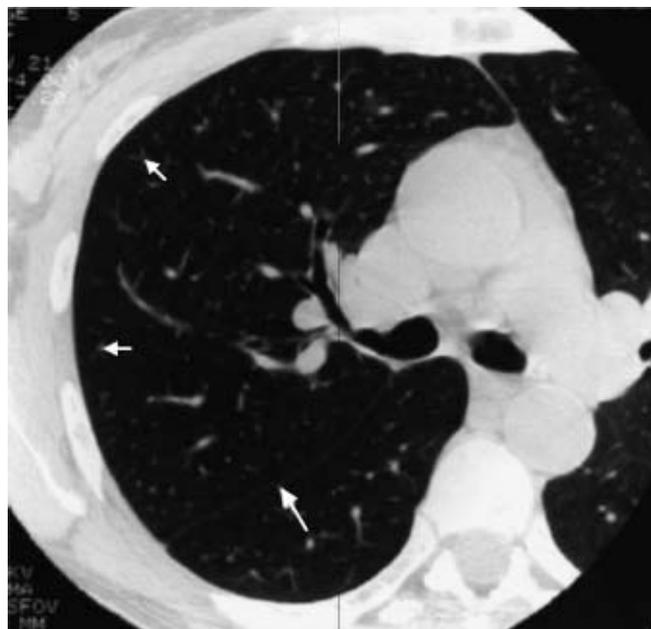


Figura 11. TCAR en un sujeto normal. La flecha más grande se encuentra señalando la fisura. Las flechas pequeñas y en la periferia señalan las arterias centrilobulares. El bronquiolo acompañante no se visualiza normalmente. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb UCSF.

nos llevan a pensar cuando hay enfermedad bronquiolar, donde los **signos directos** de enfermedad bronquiolar son la presencia de dilatación bronquiolar, impactación mucoides bronquiolar y engrosamiento de la pared bronquiolar, mientras que los **signos indirectos** más importantes de enfermedad bronquiolar es la presencia de perfusión en mosaico en los cortes inspiratorios y de atrapamiento aéreo en los cortes dinámicos o espiratorios.³⁵

ÁREAS DE PERFUSIÓN EN MOSAICO Y ATRAPAMIENTO AÉREO

Se define como áreas de parénquima pulmonar normal que alternan con áreas de disminución en la atenuación pulmonar (hiperlúcidas) asociada con disminución en el calibre de los vasos, estos hallazgos representan una combinación de atrapamiento aéreo y oligoemia, la oligoemia es consecuencia de la vasoconstricción, refleja a la hipoxemia existente en dichas áreas, en los cortes en espiración estas anomalías se harán más evidentes y se llama "atrapamiento aéreo"³⁶ (Figuras 12 y 13).

En etapas tempranas de la bronquiolitis, cuando el TCAR aparece normal, el único dato anormal lo encontraremos en los cortes dinámicos o espiratorios y será el atrapamiento aéreo.

Basada en los hallazgos de TCAR la bronquiolitis se puede clasificar en cuatro grupos.⁹

1. Enfermedad bronquiolar asociada a árbol en gemación
2. Enfermedad bronquiolar asociada a nódulos centrilobulares mal definidos
3. Enfermedad bronquiolar asociada a perfusión en mosaico
4. Enfermedad bronquiolar asociada a vidrio despolido y/o consolidación

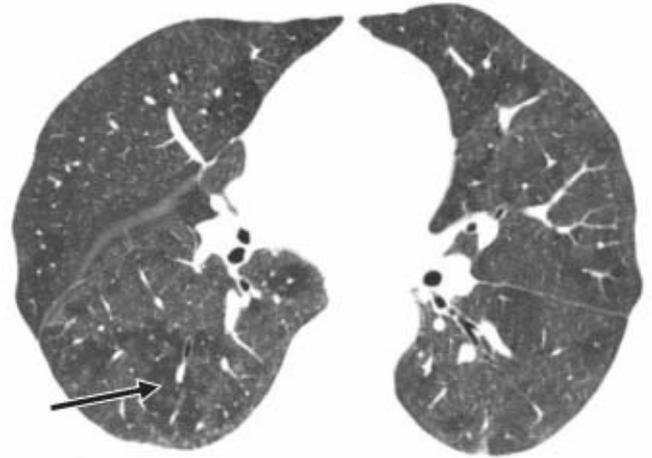


Figura 12. Perfusión en mosaico. TCAR se aprecian áreas de parénquima normal que alternan con áreas de disminución en la atenuación pulmonar (hiperlúcidas). Nótese la disminución en el calibre de los vasos en las zonas hiperlúcidas. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb UCSF.

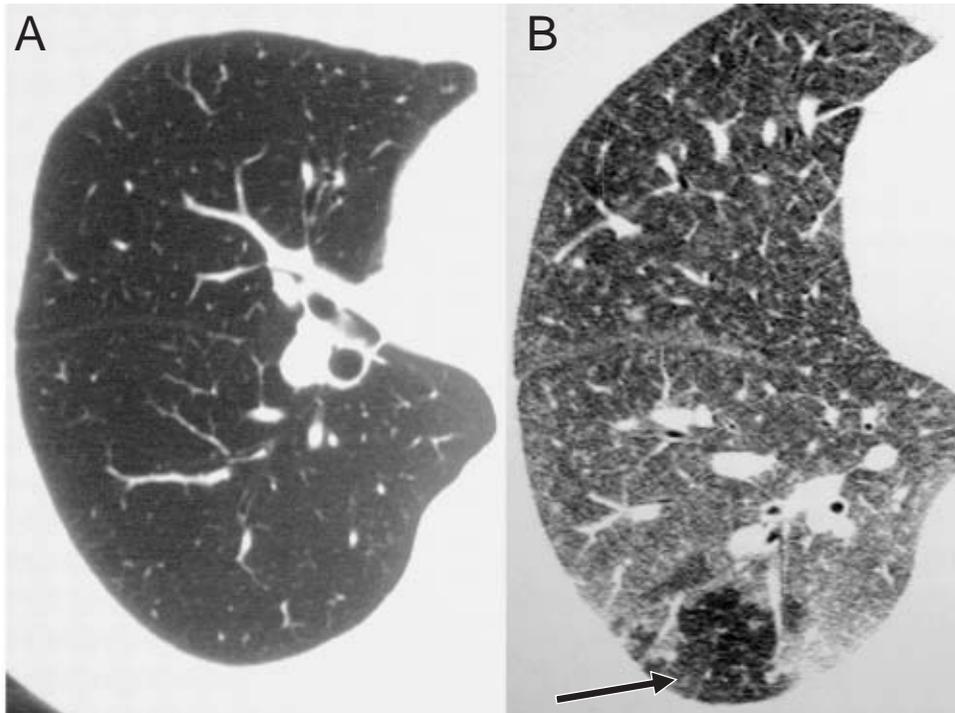


Figura 13. Atrapamiento aéreo. TACAR figura A: TCAR normal y B cortes espiratorios (dinámicos) muestran atrapamiento aéreo indicativo de patología bronquiolar. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb UCSF.

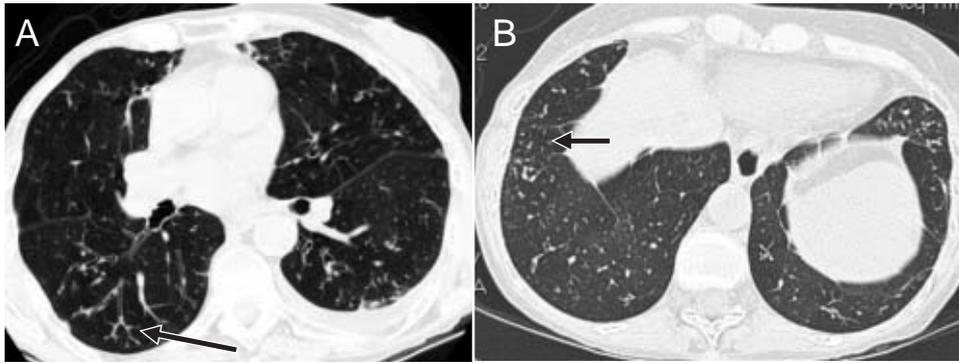


Figura 14. Bronquiolitis y patrón de árbol en gemación. A. Imágenes de árbol en gemación en un paciente con bronquiolitis bacteriana. B. Imágenes de árbol en gemación en un paciente con bronquiolitis secundaria a *Mycobacterium avium*. Nótese la sutil perfusión en mosaico. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb UCSF.

ENFERMEDAD BRONQUIOLAR ASOCIADA A ÁRBOL EN GEMACIÓN

El árbol en gemación (*Figura 14*) es el relleno de los bronquiolos con material mucoso o celular, se ve en forma de "Y" y da la apariencia de las ramas de un árbol ramificándose. Esta apariencia es típica de bronquiolitis celular, la cual, casi siempre es secundaria a etiologías infecciosas, ya sean agudas o crónicas. Lo clásico son infecciones por micobacterias (*M. tuberculosis*, complejo *avium intracellulare*), pero también se puede observar secundario a virus, micoplasma y hongos.

Este patrón se puede presentar también de manera ocasional en la bronquiolitis folicular y más raramente en la bronquiolitis constrictiva, se aprecia concomitantemente en cortes inspiratorios la imagen de perfusión en mosaico y en cortes espiratorios el atrapamiento aéreo.

ENFERMEDAD BRONQUIOLAR ASOCIADA A NÓDULOS CENTRIBULARES MAL DEFINIDOS

Cuando se aprecian los nódulos centrilobulares mal definidos sin la presencia de árbol en gemación entran una amplia gama de patologías, la principal es NH, también se ve en bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial (RB-ILD), bronquiolitis folicular y LIP; el diagnóstico final se hace correlacionando con los datos clínicos, historia de exposiciones ocupacionales y ambientales, se aprecia concomitantemente en cortes inspiratorios la imagen de perfusión en mosaico y en cortes espiratorios el atrapamiento aéreo (*Figura 15*).

ENFERMEDAD BRONQUIOLAR ASOCIADA A PERFUSIÓN EN MOSAICO

Si tenemos cortes inspiratorios normales y sólo zonas de atrapamiento aéreo en la espiración, el diagnóstico es muy sugestivo de bronquiolitis constrictiva o de NH en

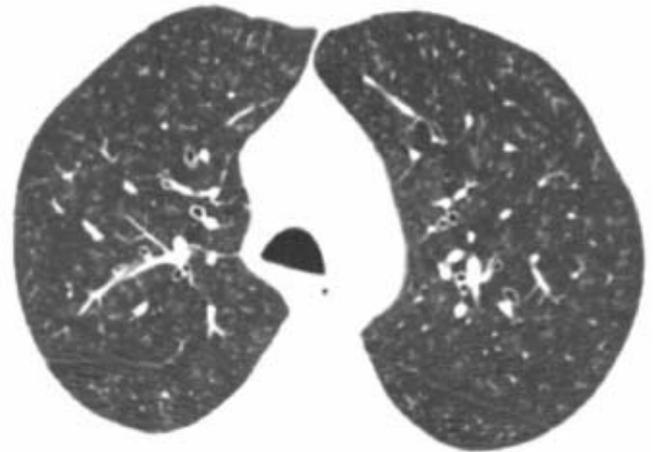


Figura 15. Nódulos centrilobulares. Paciente con neumonitis por hipersensibilidad subaguda (NH). Se aprecian nódulos centrilobulares. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb UCSF.

fases tempranas, si encontramos en cortes inspiratorios la imagen de perfusión en mosaico asociada a nódulos centrilobulares mal definidos y en cortes espiratorios el atrapamiento aéreo hay que pensar en NH en estadios más avanzados y en RB-ILD.

ENFERMEDAD BRONQUIOLAR ASOCIADA A VIDRIO DESPULIDO Y/O CONSOLIDACIÓN

Principalmente se encuentra cuando la bronquiolitis se asocia al BOOP (*Figura 7*). En estados de bronquiolitis pura este patrón lo presenta la RB-ILD que se caracteriza por presentar imágenes de vidrio despulido en parches con o sin nódulos centrilobulares y atrapamiento aéreo en espiración, entre las causas infecciosas que cursan con este patrón cabe mencionar la neumonía viral y la neumonía por micoplasma, pero en esos casos se observará también el patrón de árbol en gemación.

REFERENCIAS

1. Myers J, Colby T. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993; 14: 611-622.
2. Epler G. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161: 158-164.
3. Penn C, Liu Ch. Bronchiolitis following infection in adults and children. *Clin Chest Med* 1993; 14: 645-654.
4. Selman M, Chapela R, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: Clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. *Sem Resp Med* 1993; 14: 353.
5. Selman M, Pérez Padilla R. Airflow obstruction and airway lesions in hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med* 1993; 14: 699-714.
6. Green M, Turton CW. Bronchiolitis and its manifestations. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1982; 121: 36-42.
7. Vergnenegre A, Pugnere N, Antonini MT, et al. Airway obstruction and rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1997; 10: 1072-1078.
8. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1658-1665.
9. Webb WR. Airway Disease: Bronchiectasis, chronic bronchitis and bronchiolitis. In: Webb WR, Higgins CB; eds. *Thoracic Imaging*. 1st Edition. 2005: 527-552.
10. Webb WR. Collagen-Vascular Diseases. In: Webb WR, Higgins CB eds. *Thoracic Imaging*. 1st Edition. 2005: 425-438.
11. Katzenstein ALA, Myers JL, Prophet DW, et al. Bronchiolitis obliterans and usual interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 373-381.
12. Herzog CA, Miller RR, Hoidal JR. Bronchiolitis and rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 636-639.
13. Cortot AB, Cottin V, Miossec P, et al. Improvement of refractory rheumatoid arthritis-associated constrictive bronchiolitis with etanercept. *Respir Med* 2005; 99: 511-514.
14. Yamamoto M, Ina Y, Kitaichi M, et al. Clinical features of BOOP in Japan. *Chest* 1992; 102(1 Suppl): 21S-25S.
15. Cohen AJ, King TE, Jr., Downey GP. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1670-1675.
16. King TEJ. Connective tissue disease. In: Schwarz MI, King TE Jr, eds. *Interstitial lung disease*. 3rd ed. Hamilton, ON, Canada: BC Decker, 1998; 451-505.
17. Hayakawa H, Sato A, Imokawa S, et al. Bronchiolar disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. Nov 1996; 154: 1531-1536.
18. Howling SJ, Hansell DM, Wells AU, et al. Follicular bronchiolitis: thin-section CT and histologic findings. *Radiology* 1999; 212: 637-642.
19. Schwartz M. Lymphoplasmocytic infiltrations of the lung. In: Schwarz MI, King TE Jr, eds. *Interstitial lung disease*. 3rd ed. Hamilton, ON, Canada: BC Decker 1998: 685-696.
20. Cain HC, Noble PW, Matthay RA. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Clin Chest Med* 1998; 19: 687-699.
21. Eichacker PQ, Pinsker K, Epstein A, et al. Serial pulmonary function testing in patients with systemic lupus erythematosus. *Chest* 1988; 94: 129-132.
22. Kinney WW, Angelillo VA. Bronchiolitis in systemic lupus erythematosus. *Chest* 1982; 82(5): 646-649.
23. Godeau B, Cormier C, Menkes CJ. Bronchiolitis obliterans in systemic lupus erythematosus: beneficial effect of intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 956-958.
24. Harrison NK, Myers AR, Corrin B, et al. Structural features of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(3 Pt 1): 706-713.
25. Boehler A, Vogt P, Speich R, et al. Bronchiolitis obliterans in a patient with localized scleroderma treated with D-penicillamine. *Eur Respir J* 1996; 9(6): 1317-1319.
26. Tomioka R, King TE, Jr. Gold-induced pulmonary disease: clinical features, outcome, and differentiation from rheumatoid lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(3): 1011-1020.
27. Winterbauer RH, Wilske KR, Wheelis RF. Diffuse pulmonary injury associated with gold treatment. *N Engl J Med* 1976; 294(17): 919-921.
28. Holness L, Tenenbaum J, Cooter NB, et al. Fatal bronchiolitis obliterans associated with chrysotherapy. *Ann Rheum Dis* 1983; 42(5): 593-596.
29. Turner-Warwick M. Adverse reactions affecting the lung: possible association with D-penicillamine. *J Rheumatol Suppl.* 1981; 7: 166-168.
30. Lahdensuo A, Mattila J, Vilppula A. Bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Chest* 1984; 85(5): 705-708.
31. Mason JW. Amiodarone. *N Engl J Med* 1987; 316(8): 455-466.
32. Martin WJ, 2nd, Rosenow EC, 3rd. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part I). *Chest* 1988; 93(5): 1067-1075.
33. Oonakahara K, Matsuyama W, Higashimoto I, et al. Outbreak of Bronchiolitis obliterans associated with consumption of *Sauropus androgynus* in Japan-alert of food-associated pulmonary disorders from Japan. *Respiration* 2005; 72(2): 221.
34. Yang CF, Wu MT, Chiang AA, et al. Correlation of high-resolution CT and pulmonary function in bronchiolitis obliterans: a study based on 24 patients associated with consumption of *Sauropus androgynus*. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168(4): 1045-1050.
35. Hartman TE, Primack SL, Lee KS, et al. CT of bronchial and bronchiolar diseases. *Radiographics* 1994; 14(5): 991-1003.
36. Stern EJ, Muller NL, Swensen SJ, et al. CT mosaic pattern of lung attenuation: etiologies and terminology. *J Thorac Imaging Winter* 1995; 10(4): 294-297.





Sarcoidosis pulmonar

Ana Mussetti,¹ Lucía Vignoli,¹ Pablo Curbelo,² Ethel Meerovich³

RESUMEN. La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa, multisistémica de etiopatogenia desconocida. Compromete al aparato respiratorio y los ganglios linfáticos hiliomediastinales, asociando en forma variable, compromiso extrapulmonar. El diagnóstico se confirma generalmente por la presencia histopatológica de granulomas no caseificantes en muestras de pulmón, adenopatías, piel u otros órganos comprometidos. Sin embargo, en pacientes asintomáticos con presentación clínica típica, el diagnóstico puede ser clínico e imagenológico con seguimiento evolutivo cercano. Los corticoides sistémicos continúan siendo el pilar terapéutico principal si bien sus indicaciones en algunos casos son debatidas y deben individualizarse al caso clínico. En la sarcoidosis pulmonar su indicación es indiscutida en pacientes con estadios II y III con infiltrados radiológicos persistentes o en aumento, progresión del deterioro funcional o alteración funcional moderada a severa. La indicación de los corticoides inhalados sigue siendo un aspecto a resolver pero hasta el momento se reserva a las formas leves, especialmente en pacientes con tos e hiperreactividad bronquial.

Palabras clave: Sarcoidosis pulmonar, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT. Pulmonary sarcoidosis is a multisystemic disease of unknown etiology; it affects the lungs and lymphatic nodes, with variable involvement of extrapulmonary disease associated, the diagnosis is based on the findings of a granuloma in lung biopsy, lymphatic nodes, skin, or others organs affected; However, in asymptomatic patients with typical data, the radiographic and clinical diagnostic is enough and the close evolution following is necessary. Systemic corticosteroids is the therapy in use actually but indications are individualized in each case, pulmonary sarcoidosis in stage II and III, the use of systemic steroids do not have doubts specially with persistent or increment in the radiographic infiltrates, presence in the pulmonary function tests of moderate to severe alterations and deterioration, instead inhaled steroids continue been a controversy aspect in medical management in this entity and it's use is only in mild forms specially when cough or bronchial hyperactivity exist as the unique finding.

Key words: Pulmonary sarcoidosis, diagnosis, treatment.

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica granulomatosa de etiología desconocida. Afecta predominantemente a adultos jóvenes y en la edad media de la vida. Compromete primariamente al aparato respiratorio y al sistema linfático, asociando con frecuencia variable compromiso extrapulmonar.^{1,2}

El diagnóstico se establece cuando a los hallazgos clínico-radiológico y tomográficos se asocia evidencia histológica de granulomas epiteliodes no caseificantes en uno o más órganos, excluyendo las reacciones sarcoidóticas locales y los granulomas de causa conocida.²

La presentación clínica tiene importantes implicancias en el pronóstico. Existe una forma aguda, en general transitoria y autolimitada con muy baja recurrencia y buen pronóstico; en contraste, la forma crónica comienza de manera insidiosa, tiene un curso persistente y produce lesiones pulmonares que pueden llevar a la fibrosis pulmonar extensa.^{3,4}

EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de una enfermedad ampliamente distribuida en todo el mundo con tasas de incidencia y prevalencia muy variables.

Es más frecuente en países de clima templado y particularmente en la población negra de los EUA especialmente en mujeres.⁴

Aunque puede ocurrir a cualquier edad, más del 50% de los pacientes tienen entre 20 y 40 años, habiéndose descrito casos en niños y población geriátrica.^{2,5,6}

La forma de presentación y la severidad de la enfermedad tienen diferencias de acuerdo al grupo étnico y racial estudiado. Varios estudios sugieren que la sarcoidosis es más severa en la población negra. Ciertas mani-

¹ Asistente de Clínica Neumológica, Facultad de Medicina. Hospital Maciel. Montevideo, Uruguay.

² Prof. Adjunto de Clínica Neumológica, Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

³ Prof. Agregado de Clínica Neumológica, Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Pablo Curbelo MD. Orinoco 4932/401, Montevideo, Uruguay
E-mail: curbeli@adinet.com.uy

festaciones extratorácicas son más frecuentes en diferentes poblaciones: uveítis crónica en pacientes de raza negra en EUA, lupus pernio en Puerto Rico, eritema nodoso en europeos, siendo esta última presentación poco frecuente en la raza negra y los japoneses.²

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Si bien la etiología y patogenia permanecen aún desconocidas, hay abundante evidencia que apoya el concepto de que los granulomas sarcoidóticos se forman en respuesta a un estímulo antigénico persistente.²

Se han analizado numerosos factores epidemiológicos que podrían contribuir en el desarrollo de la enfermedad. Ninguno ha demostrado por sí mismo correlación estrecha con la enfermedad.³ Se han evocado como responsables de la enfermedad a diversos microorganismos, fundamentalmente las micobacterias y en menor medida bacterias Gram negativas como la *Yersinia enterocolitica*.¹ Las evidencias por las que se relaciona fuertemente con la infección por micobacterias incluyen la similitud histológica de ambas lesiones y la presencia de ADN micobacteriano en el tejido de lesiones sarcoideas detectado por reacción de polimerasa en cadena (PCR) en años recientes.^{7,8}

También se ha investigado en la etiopatogenia otros factores como el tabaco, alcohol, ciertos hobbies, lugar de residencia, embarazo, factores genéticos o la exposición a ciertas sustancias.⁹

En referencia al tabaquismo, varios estudios han observado una baja prevalencia de sarcoidosis en pacientes fumadores.

Se ha propuesto que hay una predisposición genética. La evidencia está sugerida por las variaciones epidemiológicas raciales y en grupos familiares. La predisposición estaría relacionada con el sistema HLA.³

El National Institute of Health and the National Heart, Lung and Blood Institute han iniciado un estudio controlado, prospectivo, multicéntrico que se encuentra en desarrollo en el momento actual, con el objetivo de aclarar la etiología de la enfermedad.⁸

HISTOPATOLOGÍA

La sarcoidosis se caracteriza por la presencia de numerosos granulomas epitelioides y de células gigantes, que resultan de una respuesta inmune a oligopéptidos antigénicos de causa desconocida. Éstos son fagocitados por macrófagos y presentados a las células T, desencadenando una respuesta inmunológica celular.³

La célula dominante es la epitelioides que deriva de fagocitos mononucleares. Se han descrito dos tipos de células epitelioides: el tipo claro y el oscuro (este último dispuesto preferentemente en la periferia de las lesiones).

Las células gigantes son de tipo Langhans.⁴

Los granulomas pueden mostrar diferentes etapas de evolución aun en el mismo tejido; pueden verse granulomas celulares activos cerca de lesiones fibróticas.

La distribución es perivascular con frecuente compromiso de vasos sanguíneos.

Se debe tener en cuenta que hay otras patologías capaces de producir granulomas morfológica e inmunológicamente muy similares a los sarcoidóticos. Por lo tanto, al momento de concluir el diagnóstico se deberán descartar otras causas como: tuberculosis, beriliosis, talcosis, algunas neumonitis por hipersensibilidad, infecciones micóticas, entre otras.⁴

SARCOIDOSIS PULMONAR

El cuadro clínico es proteiforme, con manifestaciones pulmonares dominantes, las cuales afectan aproximadamente al 90% de los pacientes.

Las anomalías en la radiografía de tórax están presentes en un 90 a 95% de los pacientes en el curso de la enfermedad, siendo la mayoría asintomáticos.

La afectación anatómica es predominante en el tejido intersticial peribroncovascular, septal interlobar y el aspecto inicial puede recordar a la linfangitis carcinomatosa.

La coalescencia de granulomas puede provocar distorsión o ruptura de la arquitectura alveolar, llevando a la fibrosis, espacios aéreos quísticos y bronquiectasias, los cuales reflejan estadios finales de la enfermedad.^{1,5}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El 50% de los pacientes aproximadamente desarrollan síntomas, siendo el resto identificados en radiografía de tórax de screening de individuos asintomáticos. Los síntomas de compromiso pulmonar o endobronquial no son específicos e incluyen tos, generalmente seca, disnea y en algunos casos hiperreactividad bronquial.^{1,5} Los síntomas constitucionales como pérdida de peso, astenia, adinamia, malestar general se asocian habitualmente a afectación multisistémica y aparecen en aproximadamente 1/3 de los pacientes,^{1,2} siendo más frecuentes en pacientes de raza negra.

La fiebre suele ser de bajo grado, aunque pueden presentarse temperaturas de 39 a 40°C.

La sarcoidosis es una causa frecuente de fiebre de origen desconocido.

Los hallazgos físicos generalmente están ausentes. Los estertores crepitantes están presentes en menos del 20% de los casos. El hipocratismo digital también es poco habitual.

La evolución de la afectación pulmonar puede ser a la regresión espontánea, la estabilización o el empeoramiento.

to progresivo con insuficiencia respiratoria que determine la muerte del paciente. Esta última situación ocurre en un porcentaje pequeño de pacientes

Manifestaciones torácicas menos frecuentes

Broncoestenosis. Puede resultar de la inflamación granulomatosa de la pared bronquial, compresión extrínseca por las adenomegalias hiliares o por la distorsión bronquial que puede ocurrir en los estadios avanzados de la enfermedad.⁵

Aspergilosis pulmonar bajo forma de aspergiloma. Es una complicación que puede poner en riesgo la vida del paciente. Se desarrolla en los espacios quísticos, típicamente de los lóbulos superiores, en pacientes con estadios avanzados (III o IV) de la enfermedad.

El micetoma frecuentemente es asintomático aunque el *Aspergillus* es angioinvasivo y puede provocar hemoptisis masivas. En 3 estudios retrospectivos de más de 1,300 pacientes con sarcoidosis la prevalencia de Aspergiloma fue de 1 a 3%.^{1,5}

Sarcoidosis nodular y angeítis sarcoidea necrotizante y granulomatosis

La angeítis sarcoidea necrotizante granulomatosa (NSG), es una variante de sarcoidosis caracterizada por vasculitis pulmonar, granulomas y nódulos pulmonares en la radiografía de tórax. Las características histológicas incluyen granulomas no caseificantes confluentes bronquiales, bronquiolares y pulmonares.

El pronóstico es excelente, con una resolución espontánea o bajo terapéutica en más del 80% de los casos.⁵

Lesiones cavitarias primarias

La sarcoidosis cavitada primaria se forma por la confluencia de granulomas con necrosis central y es una forma poco frecuente de presentación. Típicamente ocurre en individuos jóvenes con sarcoidosis nodular o acinar.

Enfisema bulloso

Se han descrito lesiones bullosas en pacientes con sarcoidosis, siendo los hallazgos histológicos la presencia de granulomas en la pared de las bullas.

La causa de este tipo de lesiones permanece desconocida.

Esta etiología puede ser sospechada en pacientes jóvenes que presentan bullas de enfisema, obstrucción bronquial e historia de tabaquismo leve. La imagen radiológica es de hiperinsuflación y lo llamativo es la asociación con adenopatías hiliomediastinales.^{5,10}

Compromiso vascular pulmonar

Dado que las lesiones de la sarcoidosis “acompañan” los ejes vasculares pulmonares se ha demostrado histológicamente compromiso de arterias y venas en un 42 a 89% de las biopsias pulmonares quirúrgicas de los pacientes con sarcoidosis pulmonar.

La hipertensión pulmonar ocurre en 1 a 4% de estos pacientes. Ésta ha sido descrita en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada y mucho más raramente en pacientes con compromiso de los vasos pulmonares puede causar hipertensión pulmonar.

Se ha documentado en estudios de biopsia pulmonar compromiso granulomatoso no caseificado entre la íntima y media de arterias y venas pulmonares asociada con destrucción de las paredes de los vasos y oclusión de su luz.⁵

Síndrome de vena cava superior

La fibrosis mediastinal, asociada a estrechamiento u obstrucciones de arterias pulmonares y de la vena cava superior vinculadas a compresión por adenopatías mediastinales fue descrita raramente como complicación de sarcoidosis.

Compromiso pleural

Las manifestaciones clínicas de compromiso pleural se ven con una frecuencia de 2 al 4% de los pacientes. Es más frecuente en los estadios II o III de la enfermedad y pueden corresponder a exudados o trasudados.

Los derrames masivos pueden presentarse en pacientes con lesiones fibroquísticas en la sarcoidosis avanzada.

El quilotórax se ha encontrado en pacientes que presentan adenopatías mediastinales que comprometen el conducto torácico.

MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES

Vía aérea superior (VAS)

La afectación del tracto respiratorio superior es poco frecuente. La obstrucción nasal, es uno de los síntomas frecuentes; rinitis serosa, dolor en senos faciales, anosmia son otros síntomas. Puede verse perforación del tabique nasal. También puede presentarse con síntomas de mucosa seca, llevando al diagnóstico diferencial con síndrome de Sjögren. Puede afectarse la laringe, pero infrecuentemente se afectan las cuerdas vocales. La apariencia en la laringoscopia indirecta es muy característica.³

Sistema cardiovascular (CV)

El compromiso CV se diagnostica clínicamente en aproximadamente 5% de los pacientes con sarcoidosis, aunque se ha hallado en 20 a 30% de las necropsias.² Los síntomas de presentación pueden ser múltiples.

El compromiso del sistema de conducción puede ocasionar arritmias y muerte súbita, lo cual se ha demostrado que ocurre en un bajo porcentaje de casos.² El electrocardiograma (ECG) puede mostrar múltiples alteraciones, muchas veces inespecíficas.

El ecocardiograma puede mostrar hipertrofia del ventrículo derecho, secundaria a hipertensión arterial pulmonar, disquinesia de ventrículo izquierdo (VI) y disminución de la fracción de eyección del VI (FEVI) siendo estos hallazgos inespecíficos.^{1,2,11,12}

Si se sospecha afectación miocárdica, deberá completarse la evaluación del paciente con otros estudios como Holter, centellograma miocárdico con galio y/o talio, dependiendo de los hallazgos clínico/paraclínicos iniciales. La resonancia nuclear magnética (RNM) provee información anatómica con muy alta resolución, así como datos de función cardíaca.¹²

La confirmación histopatológica de compromiso miocárdico raramente se obtiene, dado el riesgo de la misma.

Afección ocular (AO)

La incidencia de la AO es alrededor del 20 a 30%. La enfermedad ocular es más frecuente en mujeres en edad reproductiva. La lesión característica es la uveítis. Los pacientes de raza blanca, desarrollan con mayor frecuencia uveítis posterior mientras que los de raza negra, son afectados más frecuentemente por uveítis anterior.⁴

También puede ocurrir afectación de la conjuntiva, esclerótica, retina y cristalino, produciendo cataratas o glaucoma.^{5,11} También se puede observar edema de papila, conjuntivitis bilateral inespecífica, queratoconjuntivitis seca y compromiso de la glándula lacrimal.⁴

Enfermedad cutánea (EC)

La EC ocurre en un 20 a 30% de los pacientes. Es una manifestación sobre todo del adulto, siendo rara en los niños.

Se destacan 2 manifestaciones predominantes: 1) Eritema nodoso, marcador de sarcoidosis aguda, generalmente remite en 6 a 8 semanas, siendo raros los episodios recurrentes. Es más frecuente en mujeres. Una forma de presentación particular de la sarcoidosis es el comienzo agudo con fiebre, artralgias, adenopatías hiliares y eritema nodoso que constituye el síndrome de Löfgren.

2) Lupus pernio, representa una forma crónica de sarcoidosis, generalmente con una evolución más tórpida.

Se presenta como nódulos color púrpura, ligeramente elevados, topografiados en cara, cuello, hombros o dedos.

Otras manifestaciones cutáneas incluyen: nódulos subcutáneos, placas similares a la psoriasis, alopecia, lesiones hipo o hiperpigmentadas,^{2,11} vasculitis leucocitoclástica.

Afectación del aparato locomotor

Se han descrito tres formas de participación articular:

- poliartritis migratoria asociada a fiebre, eritema nodoso y adenopatías hiliares
- episodios simples o recurrentes de artritis poliarticular o monoarticular, en general sin dejar deformaciones.
- artritis persistente.⁵

Las lesiones óseas pueden ser asintomáticas, pero pueden manifestarse por dolor. La sarcoidosis determina lesiones quísticas en el hueso (osteoporosis trabecular), que afecta, sobre todo, huesos de manos y pies, vértebras y huesos largos.

Puede determinar compromiso muscular con miositis y tenosinovitis.^{1,3}

Afectación renal (AR)

El riñón puede afectarse de diversas formas. Generalmente su compromiso es asintomático y se descubre por valores anormales de laboratorio. Raramente el compromiso granulomatoso provoca nefritis intersticial. Cuando se produce falla renal, las causas más comunes son la hipercalcemia o la nefrocalcinosis. Se ha informado la presencia de litiasis renal en un 10% de los pacientes con sarcoidosis crónica.^{5,11}

Sistema nervioso (SN)

Se ve afectado hasta en un 25% de los pacientes a los que se les practica autopsia, pero clínicamente se manifiesta en menos del 10% de los casos.

Si bien cualquier parte del SN puede afectarse, hay manifestaciones consideradas como características, como son la paresia facial y la meningitis.³

La manifestación más común es la mononeuritis múltiple. Los pares craneanos más afectados son el séptimo y el segundo, como resultado de la extensión de la enfermedad desde una meningitis granulomatosa basal.

El compromiso meníngeo es un hallazgo frecuente en la autopsia. Con los avances tecnológicos, en imágenes, su diagnóstico es actualmente más frecuente en los pacientes con sarcoidosis.

COMPROMISO CV

- Hipertensión pulmonar
- Obstrucción vena cava superior
- Cardiomegalia
- Derrame pericárdico

Esquema de clasificación radiológica

Las anomalías radiológicas en pacientes con sarcoidosis pulmonar aguda, no tratada mejoran o se estabilizan en un 60 a 90% de los pacientes.¹⁵

El siguiente esquema se considera útil como guía para la decisión terapéutica y establecer un pronóstico.

Estadios:

- estadio 0: radiografía normal
- estadio I: adenopatías hiliares bilaterales sin compromiso pulmonar
- estadio II: adenopatías hiliares bilaterales más infiltrados pulmonares
- estadio III: infiltrados pulmonares sin adenopatías hiliares
- estadio IV: fibrosis extensa con distorsión o bullas.

Investigadores británicos mostraron alta incidencia de resolución radiográfica en el estadio I (59%), comparada con el estadio II (39%) o el estadio III (38%).

El pronóstico de la enfermedad queda establecido según el estadio radiológico en el momento del diagnóstico así como por el comportamiento evolutivo en los 2 primeros años de la enfermedad.^{1,2,5}

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA (TAC)

La TAC de tórax es más sensible y específica que la radiografía de tórax en el estudio del parénquima pulmonar, mediastino y estructuras del hilio.

La TAC de tórax de alta resolución (TCAR) aporta imágenes más específicas que la TAC convencional y permite discriminar entre alveolitis y fibrosis.

Las imágenes características de sarcoidosis en la TCAR de tórax incluyen: opacidades nodulares y micronodulares (menor de 3 mm de diámetro) a lo largo de las bandas peribroncovasculares o sea compromiso fundamentalmente axial del intersticio pulmonar.

Menos frecuentes son: opacidades nodulares confluentes con broncograma aéreo, opacidades en vidrio deslustrado, nódulos centrales y subpleurales.

Los engrosamientos de los septos interlobares son comunes pero poco específicos.

La sarcoidosis y la linfangitis carcinomatosa son 2 desórdenes que se presentan con distribución peribron-

covascular micronodular, lo que puede hacer difícil su diferenciación por técnicas de imagen.

Las anomalías parenquimatosas predominan en lóbulos superiores.^{1,5}

Características específicas en la TCAR pueden tener significación pronóstica, por ejemplo, pulmón en panal, quistes, distorsión de la arquitectura alveolar, bronquiectasias por tracción indican fibrosis y probable pobre respuesta al tratamiento. Por el contrario, áreas extensas en "vidrio deslustrado" orientarían a una respuesta favorable a la terapia a instituir.⁵

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sarcoidosis puede ser confirmado por biopsia de pulmón, de adenopatías hiliares, biopsias de piel o de otros sectores que se encuentren comprometidos.

En muchas oportunidades la presentación clínica es suficientemente típica para el diagnóstico y no es necesaria la confirmación anatomopatológica; este es el caso de la presencia de adenopatías hiliares bilaterales y simétricas en un paciente asintomático asociada o no a la presencia de eritema nodoso o uveítis.

En un análisis riesgo/beneficio – costo/beneficio, en pacientes con estadio I de sarcoidosis se concluyó que es preferible la observación del paciente al diagnóstico por mediastinoscopia.^{6,16}

Sin embargo, es frecuente que los pacientes o el médico tratante exijan la confirmación del diagnóstico, pudiendo recurrir a diferentes técnicas.

La localización más apropiada para obtener muestras es el pulmón.

La biopsia transbrónquica (BTB) es el procedimiento recomendado en la mayoría de los casos. El mismo se incrementa en los estadios II o III, cuando son tomadas de sitios con cambios radiográficos y cuando el número de muestras es elevado. Las biopsias endobronquiales se realizan solamente si existen alteraciones endoscópicas. BTB es positiva en el 50 a 60% de los pacientes que no tienen evidencias radiográficas de enfermedad parenquimatosa. Entre los pacientes con radiografía patológica la positividad se incrementa en un 85 a 90%.^{2,6}

Cuando la biopsia bronquial o la BTB no es diagnóstica y no existen otros sitios identificados de fácil acceso para biopsiar, la biopsia quirúrgica pulmonar puede estar indicada si se asocia a radiografía o TCAR de tórax patológica. El hallazgo de adenopatías mediastinales puede permitir la biopsia por mediastinoscopia previo a la realización de la biopsia pulmonar. El rendimiento diagnóstico de todos estos procedimientos es cercano al 90%.

OTROS PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Scanning con radionucleótidos

Scans con galio 67 y tecnecio 99 han sido utilizados desde hace muchos años en sarcoidosis como marcador de actividad, para determinar la extensión y distribución de la enfermedad y como soporte diagnóstico, sin embargo presenta baja sensibilidad (60 a 90%) y no se considera un predictor pronóstico o de respuesta a la terapéutica.⁵

Lavado broncoalveolar (BAL)

El BAL en pacientes con sarcoidosis muestra incremento del número de linfocitos T helper (CD4) y de la relación CD4/CD8, con aumento de los macrófagos alveolares activados y la presencia de linfocinas y marcadores bioquímicos.

El aumento de la relación CD4/CD8 y de los marcadores bioquímicos no son lo suficientemente específicos para distinguir sarcoidosis de otras enfermedades intersticiales pulmonares,^{5,17} sin embargo según algunos autores la relación CD4/CD8 > 3,5 proporcionaría el diagnóstico de sarcoidosis con una especificidad del 94%, aun si la BTB no fuera diagnóstica.²

El BAL no es un procedimiento que se utilice de rutina en pacientes con esta enfermedad.

CAMBIOS BIOQUÍMICOS

Calcio y vitamina D

La hipercalcemia es una importante característica de la sarcoidosis, la incidencia varía del 2 al 63% según los diferentes autores.

Se ha demostrado que los macrófagos alveolares son capaces de producir calcitrol, el cual incrementa la absorción de calcio a nivel intestinal. En esta enfermedad esta sustancia se produciría en sitios de actividad lesional y en los granulomas, donde se encuentran macrófagos activados. La hipercalcemia no es específica de la sarcoidosis y puede estar presente en otras enfermedades granulomatosas como la tuberculosis, coccidioidomycosis histoplasmosis, beriliosis.

La hipercalcemia es frecuente y siempre se asocia a la presencia de hipercalcemia.

La hipercalcemia leve no es indicación de tratamiento, dado que generalmente es transitoria. La hipercalcemia persistente puede provocar nefrocalcinosis y constituir una indicación de tratamiento con corticoides, los cuales normalizan los niveles de calcio en aproximadamente 2 semanas.^{5,18}

Enzima convertidora de angiotensina (ECA)

En la sarcoidosis la ECA es producida por las células epitelioides de los granulomas y por los macrófagos alveolares.

El incremento en los pacientes con esta enfermedad se considera un marcador de la presencia de granulomas. Altos niveles de la misma han sido encontrados en la enfermedad activa, generalizada y hay típica caída de los niveles plasmáticos en respuesta a la terapéutica corticoidea.

Cambios en los niveles séricos de la ECA tienen alta sensibilidad para predecir recaída de la enfermedad, más aún que las pruebas funcionales o la radiografía de tórax.^{5,18}

ECA en el BAL

Niveles elevados de ECA en el lavado reflejan actividad pulmonar local en forma más certera que los niveles séricos, dado que se encontró una correlación positiva entre los niveles de ECA y el número de linfocitos en el BAL.²

Marcadores de actividad

El concepto de actividad en la sarcoidosis es difícil de definir con exactitud.

La actividad generalmente implica potencial deterioro en la función de órganos y sistemas conjuntamente con cambios clínicos.

La presencia de cambios clínicos o bioquímicos es poco precisa, si bien se conocen algunos de mayor importancia.

En la literatura se mencionan tres estudios para evaluación de la actividad:

- 1) Recuento diferencial de linfocitos en el BAL (porcentaje de linfocitos y relación CD4/CD8).
- 2) Test de Scanning con Galio
- 3) Determinación de los niveles séricos de ECA.

Sin embargo no son estudios seguros en predecir el pronóstico, la respuesta al tratamiento ni la presencia ni intensidad de la inflamación.¹⁵

Otro test es el porcentaje del clearance pulmonar con 99 Tc dietilenotriamine pentaacetate (DTPA).

Estudios han demostrado que un acelerado clearance de DTPA fue útil en predecir subsecuente deterioro de la función pulmonar y su mejoría luego de tratamiento con corticoides.^{2,6}

MARCADORES DE ACTIVIDAD

1	2	3
Clínicos	Paraclínicos	Imagenológicos
• Fiebre	ECA sérica	Cambios progresivos RX o TAC
• Uveítis	Hipercalcemia	Áreas vidrio deslustrado TCAR
• Eritema nodoso lupus pernio	Empeoramiento función pulmonar	Angiografía con fluoresceína ocular con alteraciones específicas
• Poliartralgias, esplenomegalia ó linfadenopatías	LBA: linfocitos, alveolitis, relación CD4/CD8 elevada	RMN o TAC cráneo patológica
• Aumento glándula salival o lagrimal	Anomalías ECG, ecocardiograma, o de estudio	Quistes óseos
• Enfermedad CV	con talio	
• Parálisis facial u otros signos neurológicos	Alteraciones de la función hepática.	
• Síntomas respiratorios progresivos	Clearance DTPA	

TEST DE FUNCIÓN PULMONAR

En pacientes portadores de sarcoidosis pulmonar en estadio I sólo un 20% presentan alteraciones en el estudio de la función pulmonar, sin embargo están presentes en 40 a 70% de pacientes que presentan infiltrados pulmonares en estadio II, III o IV.

Es característico el patrón restrictivo con reducción de los volúmenes pulmonares, capacidad vital (CV) y capacidad pulmonar total (CPT).

Las alteraciones obstructivas están presentes en 1/3 o más de los pacientes con compromiso parenquimatoso pulmonar. Se ha informado correlación entre la obstrucción de vía aérea y la presencia de síntomas respiratorios, incremento de la morbilidad y del riesgo de muerte.¹⁹

La reducción en la difusión de monóxido de carbono (DLCO) es menos marcada en relación con el descenso

de la capacidad vital que en otras enfermedades del intersticio pulmonar. Su descenso puede estar presente en etapas tempranas de la enfermedad.

Los tests de ejercicio tienen gran valor en el diagnóstico precoz y seguimiento de la enfermedad intersticial.

La hipoxemia en reposo es de aparición tardía y puede observarse en etapas avanzadas.^{1,5} Hay estudios que demuestran que las alteraciones del intercambio gaseoso durante el ejercicio son las medidas fisiológicas más sensibles en la evaluación de la extensión de la enfermedad en etapas radiológicas precoces.²⁰

TRATAMIENTO DE LA SARCOIDOSIS PULMONAR AGUDA

Aunque las indicaciones de tratamiento son controvertidas, los corticoides continúan siendo la terapéutica principal en el tratamiento de la sarcoidosis pulmonar.

La decisión de tratamiento está basada en la presencia de síntomas clínicos significativos, enfermedad progresiva o compromiso severo en la función pulmonar, así como en la recaída en caso de haber realizado tratamiento previo.¹⁵

La interpretación actual de la eficacia de la terapéutica es difícil dada la tendencia a la remisión espontánea de la enfermedad, la heterogeneidad de los pacientes estudiados, las dosis variables y duración de los tratamientos utilizados hasta el momento.

Se plantea tratar a pacientes sintomáticos (o aquellos con disfunción pulmonar significativa) con las siguientes características: curso progresivo, infiltrados parenquimatosos persistentes o progresivos en la radiografía de tórax, alteración de la función pulmonar moderada o severa.

Pacientes con síntomas crónicos por más de 1 año deberían ser tratados, dado que la remisión espontánea es menos frecuente en este grupo.^{2,21}

La Asociación Torácica Británica, realizó un estudio multicéntrico, randomizado (corticoides vs placebo) en pacientes con sarcoidosis en estadios II - III y radiografía de tórax con infiltrados persistentes. La función pulmonar a largo plazo fue significativamente mejor en aquellos que recibieron corticoides, comparados con los que recibieron placebo.⁵

La terapéutica raramente es eficaz en pacientes con enfermedad avanzada que presentan fibrosis pulmonar, pulmón en panal o bullas (estadio IV) y estaría solamente indicado si presentara un curso progresivo o se asociara a evidencia de alveolitis activa.

El tratamiento con corticoides puede ser categorizado en seis fases diferentes.

Las fases son las siguientes:

Fase 1. Inicio de corticoides a dosis plenas

Fase 2. Descenso gradual hasta alcanzar mínima dosis de mantenimiento

Fase 3. Mantenimiento con dosis bajas de corticoides.

Fase 4. Descenso de corticoides hasta suspensión.

Fase 5. Monitorización luego de discontinuar corticoides.

Fase 6. Reinstalar dosis altas de corticoides si se produce recaída.

Ni la dosis, ni el periodo de tiempo de cada una de estas fases ha sido estandarizado. La dosis usual de inicio es 30 a 40 mg de prednisona por día aunque también se recomiendan dosis de 1 mg/kg/día. Se pueden requerir dosis iniciales más altas si asocia compromiso neurológico, miocárdico, hipercalcemia severa o lesiones oculares severas.

La mejoría sintomática se produce generalmente al mes y se recomienda iniciar descenso de la dosis de corticoides entre la segunda y sexta semanas de iniciado el mismo (fase 2). Este descenso debe ser gradual completándose en uno a tres meses, si bien hay autores que sugieren descensos más paulatinos (6 meses).

La decisión de iniciar el descenso se basa en la estabilización o mejoría de los síntomas pulmonares y de los tests de función pulmonar.

La falta de respuesta luego del primer mes de tratamiento sugiere enfermedad resistente a los corticoides y puede reflejar la presencia de fibrosis irreversible, enfermedad quística o dosis o duración insuficiente.

Con respecto a la fase 3 se recomienda mantener corticoides en dosis de 10 a 15 mg día, aunque dosis de 0.25/mg/kg/día han sido sugeridas.

La duración de esta fase es controvertida, algunos autores sugieren discontinuar la terapéutica en forma temprana (6 meses), mientras que otros autores afirman que el tratamiento prolongado por lo menos durante 1 año disminuye la frecuencia de recaídas y mejora levemente la función pulmonar.

La fase 4, se inicia cuando se decide suspender la corticoterapia y se prolonga por un periodo variable entre seis semanas a tres meses. Si bien el ritmo de descenso es intuitivo se recomienda un intervalo de 2 semanas para cada descenso que es el periodo de tiempo en el que puede ponerse de manifiesto la recaída.

La fase 5 es de monitorización, en donde los síntomas pulmonares y la espirometría son los parámetros más útiles para decidir si es necesaria la reinstalación del tratamiento corticoideo.

Aunque se ha recomendado el seguimiento durante un año luego de la suspensión del tratamiento, un 20% de las recaídas ocurren luego del año y un 10% a más de dos años de suspendido el tratamiento.

Las recaídas ocurren en un 20 a 50% de pacientes en quienes el tratamiento es discontinuado. El tratamiento

de la recaída es idéntico al tratamiento inicial con dosis altas de corticoides durante 2 a 6 semanas seguido del descenso por fases como ha sido mencionado.

Tratamiento alternativo con medicación antiinflamatoria utilizado solo o en conjunto con los corticoides debe ser considerado si la dosis de mantenimiento para evitar recaída de sarcoidosis pulmonar supera los 20 mg de prednisona por día.^{15,23}

Corticoides inhalados. Pueden suprimir la inflamación endobronquial y la alveolitis y pueden tener un rol en pacientes con sarcoidosis limitada al aparato respiratorio.

Se realizó un estudio (Dutch Study Group 1995) doble ciego, randomizado, con budesonida inhalada 1 vez al día vs placebo en pacientes con sarcoidosis de reciente diagnóstico (dentro de los 6 meses de diagnosticada) durante 6 meses. Criterios adicionales de entrada fueron reducción de capacidad vital o de la DLCO mayor al 20% o más de 20% de linfocitos en el LBA. A los 6 meses el mejoramiento de los síntomas y de la capacidad vital fue mayor en el grupo tratado con budesonida. La radiografía de tórax no varió entre los grupos.

Al final del primer año, el uso de corticoides sistémicos fue necesario por persistencia o deterioro de los síntomas en 18% de los pacientes que recibieron budesonida comparado con 28% del grupo placebo.

Los corticoides inhalados pueden tener un rol en la sarcoidosis leve, especialmente cuando la tos, inflamación endobronquial o hiperreactividad bronquial están presentes. No hay evidencia de que los corticoides inhalados estén indicados en pacientes con enfermedad pulmonar moderada a severa.^{5,21}

Alternativas a los corticoides

Azatioprina, metotrexate (MTX) y agentes antimaláricos como la cloroquina son drogas alternativas en pacientes que no responden o presentan efectos secundarios a los corticoides.²²

El MTX (10 a 20 mg 1 vez por semana) ha sido la droga más estudiada en pacientes que no responden a la prednisona o que presentan efectos secundarios a los corticoides. En relación a esta última situación existe un estudio randomizado (prednisona + MTX vs prednisona + placebo) que demostró que pacientes con MTX requerían menor dosis de prednisona que el grupo placebo sugiriendo que el MTX sería una droga que podría sustituir o disminuir los requerimientos de prednisona durante el primer año de tratamiento.²³

El MTX presenta varios efectos adversos, incluyendo: ulceraciones mucosas, síntomas gastrointestinales, hepatitis, cirrosis hepática, rash cutáneo, mielodepresión, neumonitis intersticial, teratogenicidad, infecciones oportunistas.

Esta droga debe ser considerada en pacientes con sarcoidosis crónica o efectos secundarios importantes o refractariedad a los corticoides.^{24,25}

Azatioprina (100 a 200 mg/día). No se han realizado estudios prospectivos randomizados. Existen pocos casos descritos en la literatura de pacientes que respondieron favorablemente al uso de este fármaco. Su toxicidad es menor comparada con otros agentes inmunosupresores.

Cloroquina ha sido propuesta como una alternativa en el tratamiento a largo plazo de la sarcoidosis, pero no ha sido aceptada como terapéutica estándar. Se ha publicado un estudio promisorio que sugiere que puede ser efectiva en el control de la sarcoidosis pulmonar crónica.^{22,26}

Agentes citotóxicos. Ciclofosfamida y clorambucil han sido usadas pero los datos son limitados. Habitualmente no se utilizan por los importantes efectos secundarios.

Ciclosporina A, agente inmunosupresor que inhibe la activación y proliferación de los linfocitos T.

Es un agente caro y tóxico. Raramente ha sido usado en sarcoidosis pero podría utilizarse a bajas dosis y en combinación con días alternos de corticoides en pacientes con enfermedad severa progresiva refractaria a los corticoides y a otros agentes inmunosupresores.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos. Pueden mejorar las manifestaciones artríticas de la enfermedad.

Trasplante de pulmón

La indicación de trasplante pulmonar ha sido aceptado en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada. La recurrencia de la enfermedad en el pulmón trasplantado ha sido reportada en varios casos, pero las implicancias a largo plazo no están todavía claras.²²

Dado que los trasplantados son tratados indefinidamente con inmunosupresores (corticoides, ciclosporina A) se plantea que estos agentes pueden limitar la severidad de los procesos granulomatosos.^{2,5}

PRONÓSTICO

La mayoría de las manifestaciones multiorgánicas de la enfermedad ocurren durante el primer año de evolución.

La remisión espontánea ocurre en 2/3 de los pacientes con sarcoidosis pulmonar aguda mientras que un 10 a 30% desarrolla un curso crónico. Esta remisión se da generalmente en los primeros 6 meses luego del diagnóstico, aunque se han visto remisiones en los siguientes 2 a 5 años.¹⁵

La probabilidad de remisión varía de acuerdo al estadio de la enfermedad, presentando el estadio I un 60 a 80% de remisión espontánea, 50 a 70% en el estadio II (frecuentemente con medicación). La remisión es mucho menos frecuente en el estadio III < 30% y nula en el estadio IV.²⁷

El curso evolutivo de la sarcoidosis pulmonar aguda no se puede predecir en un paciente individual, si bien existen algunas características clínicas y radiográficas que pueden orientar a la evolución y pronóstico

Características clínicas. La presencia de eritema nodoso, manifestaciones inflamatorias agudas (fiebre, poliartrosis) se correlacionan con un excelente pronóstico con alto porcentaje de remisión espontánea (> 80%).

Otras características se asocian con un curso crónico o progresivo, dentro de los que se destacan el lupus pernio, uveítis crónica, edad de inicio mayor a los 40 años, raza negra, hipercalcemia crónica, nefrocalcinosis, lesiones quísticas óseas, neurosarcoidosis, enfermedad pulmonar progresiva e IRC.^{2,5}

Características radiográficas. En el estadio I de la sarcoidosis, las manifestaciones radiográficas se estabilizan o revierten espontáneamente. La persistencia de las adenomegalias no implica enfermedad activa o la necesidad de instituir tratamiento.

La remisión espontánea ocurre en el 55 a 90% de los pacientes en estadio I; en el 40 a 70% de los pacientes en estadio II, en el 10 a 20% de los pacientes en estadio III de la enfermedad y en 0% de los pacientes en estadio IV.

Más del 85% de las remisiones espontáneas ocurren en los dos primeros años del inicio de los síntomas, y dentro de este grupo entre un 2 y 8% pueden presentar recaída.^{2,5}

Los pacientes con enfermedad pulmonar avanzada que integran listas de espera para trasplante pulmonar presentan alta mortalidad. Un centro describe una mortalidad del 50% de los pacientes en lista de espera. La elevación de la presión de la aurícula derecha (que refleja disfunción del ventrículo derecho) fue hallado como el predictor más marcado de mortalidad.²⁸

REFERENCIAS

1. Fraser R, Paré P. Enfermedades pulmonares de origen desconocido. En: Sinopsis de enfermedades del tórax. 2ª ed, 1996: 828-844.
2. ATS. Statement on sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 736-755.
3. Schwarz M, King T. Sarcoidosis. En: Interstitial lung disease. 2003; 14: 332-386.
4. Selman M. Sarcoidosis. En: Neumopatías intersticiales difusas. 1996; 9: 143-158.
5. Murray J, Nadel J. Textbook of respiratory medicine. In: Infiltrative and interstitial lung diseases. Sarcoidosis. 3ª ed, 1717-1732, 2000.
6. Lynch J, Kazerooni E, Gay S. Pulmonary Sarcoidosis. CI Chest Med 1997; 18(4): 755-785.
7. Baughman R. Can Tuberculosis Cause Sarcoidosis? Chest 1998; 114: 363-364.

8. Wong CF. A case of concomitant tuberculosis and sarcoidosis with mycobacterial DNA present in the sarcoid lesion. *Chest* 1998; 114: 626-629.
9. Moller D. Etiology of sarcoidosis. *CI Chest Med* 1997; 18(4): 695-706.
10. Judson M, Strange C. Bullous sarcoidosis: a report of three cases. *Chest* 1998; 114: 1474-1478.
11. Sheffield E. Pathology of sarcoidosis. *CI Chest Med* 1997; 18(4): 741-754.
12. Chandra M, Silverman M. Diagnosis of cardiac sarcoidosis aided by MRI. *Chest* 1996; 110: 562-565.
13. Rizzato G, Fraioli P, Montemurro L. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis. *Thorax* 1995; 50: 555-559.
14. Askling J, Grunewald J, et al. Increased risk for cancer following sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1668-1672.
15. Judson M. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: The six phases of treatment. *Chest* 1999; 115(4): 1158-1165.
16. Reich J, Brouns M, et al. Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis. *Chest* 1998; 113: 147-153.
17. Nagai S, Izumi T. Bronchoalveolar lavage. *CI Chest Med* 1997; 18(4): 787-797.
18. Costabel U, Teschler H. Biochemical changes in sarcoidosis. *CI Chest Med* 1997; 18(4): 843-851.
19. Lavergne F, Clerici C, et al. Airway obstruction in bronchial sarcoidosis. *Chest* 1999; 116: 1194-1199.
20. Medinger A, Khouri S. Sarcoidosis: The value of exercise testing. *Chest* 2001; 120(1): 93-101.
21. Winterbauer R, Kirtland S, Corley D. Treatment with corticosteroids. *CI Chest Med* 1997; 18(4): 843-851.
22. Gibson G. Sarcoidosis: Old and new treatments. *Thorax* 2001; 56(5): 336-339.
23. Agostini C. Top ten list in sarcoidosis. *Chest* 2001; 119(6): 1930-1932.
24. Baughman R, Lower E. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax* 1999; 54: 742-746.
25. Baughman R, Lower E. Steroid sparing alternative treatments for sarcoidosis. *CI Chest Med* 1997; 18(4): 853-861.
26. Baltzan M, Mehta S, et al. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 192-197.
27. Miler A. Of time and experience: Sarcoidosis revisited. *Chest* 2002; 121(1): 3-5.
28. Arcosoy S. Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest* 2001; 120(3): 873-880.





Eosinofias pulmonares

Mariela Contrera,¹ Pablo Curbelo,² Ethel Meerovich,³ Luis Piñeyro⁴

RESUMEN. Las eosinofias pulmonares (EP) son un grupo heterogéneo de afecciones de etiopatogenia diferente, que incluyen formas idiopáticas como la neumonía eosinofílica aguda y crónica, vasculitis pulmonares como el síndrome de Churg-Strauss, reacciones inmunoalérgicas a hongos como la aspergilosis broncopulmonar alérgica entre otras. En general, el diagnóstico se centra en la presentación clínico-radiológica y la confirmación de eosinofilia en el lavado bronquioloalveolar (LBA). La mayoría de estas entidades responden al tratamiento esteroideo, aunque la respuesta es pobre en las vasculitis eosinofílicas. Las recaídas son frecuentes en las formas de eosinofilia crónica. En el presente capítulo se abordarán sucesivamente: Introducción, Clasificación. Aspectos generales, Patogenia de las eosinofias pulmonares, Diagnóstico de las eosinofias pulmonares, Aspergilosis broncopulmonar alérgica, Neumonía eosinofílica crónica, Eosinofilia pulmonar simple, Neumonía eosinofílica aguda, Síndrome hipereosinofílico, Síndrome de Churg-Strauss, Granuloma broncocéntrico

Palabras clave: Neumonía eosinofílica, síndrome de Churg-Strauss, aspergilosis broncopulmonar alérgica, lavado bronquioloalveolar.

ABSTRACT. Eosinophilic pneumonias represent a heterogeneous group of pulmonary disorders with different etiologic since idiopathic forms like eosinophilic pneumonia acute and chronic, pulmonary vasculitis, Examples are Churg-Strauss syndrome, immune allergic reactions to fungus, also allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) and others. In general the diagnosis is centered in the clinical and radiographic presentation and the confirmation is based on bronchoalveolar lavage (BAL) where the percentage of eosinophils is high, More of this disorders respond very well to steroid treatment although in vasculitis percentage the responds is poor, reactivation is frequent in the chronic eosinophilias. The present chapter is about: Introduction, Classification and General aspects, Pathogenic of the eosinophilic pneumonias, Diagnosis of the eosinophilic pneumonias, Allergic bronchopulmonary aspergillosis, Chronic eosinophilic pneumonia, Simple eosinophilic pneumonia, Acute eosinophilic pneumonia, Hyper-eosinophilic syndrome, Churg-Strauss syndrome, Bronchocentric granuloma.

Key words: Eosinophilic pneumonia, Churg-Strauss syndrome, allergic bronchopulmonary aspergillosis, bronchoalveolar lavage.

INTRODUCCIÓN

Las eosinofias pulmonares (EP) son un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen en común la presencia de infiltrados radiológicos y eosinófilos aumentados en sangre periférica y/o parénquima pulmonar. Son enfermedades poco frecuentes y de diagnóstico complejo, por lo que generalmente es el neumólogo quien realiza el diagnóstico y tratamiento.

CLASIFICACIÓN

La primera descripción la realizó Löeffler en 1936, considerando una serie de casos que se presentaron con fiebre, tos, infiltrados radiológicos y eosinofilia periférica. En 1952 agregando a la clasificación de Loëffler entidades similares, Reeder y Goodrich sugieren la denominación de infiltrados pulmonares con eosinofilia (PIE síndrome) y en el mismo año Crofton y cols. proponen otra clasificación, cuya particularidad se basaba en que las diferentes entidades representaban una misma afección con severidad clínica y patológica variable.¹⁻³

En 1969 Liebow y Carrington proponen el término neumonías eosinofílicas que sustituye a las anteriores denominaciones, introduciendo aspectos de interés: los infiltrados pulmonares podían o no acompañarse de eosinofilia en sangre periférica, reconocen a agentes patógenos como el *Aspergillus fumigatus* y enfatizan la frecuencia de la neumonía eosinofílica crónica.¹⁻³

En los últimos años se han adquirido nuevos conocimientos sobre la inflamación y la lesión pulmonar, pero aún no se conoce exactamente el rol de los eosinófilos

¹ Asistente de Clínica Neumológica. Facultad de Medicina. Hospital Maciel. Montevideo- Uruguay.

² Prof. Adjunto de Clínica Neumológica. Facultad de Medicina. Hospital Maciel. Montevideo-Uruguay.

³ Prof. Agregado de Clínica Neumológica. Facultad de Medicina. Hospital Maciel. Montevideo- Uruguay.

⁴ Profesor de Clínica Neumológica. Facultad de Medicina. Hospital Maciel. Montevideo-Uruguay.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Pablo Curbelo.Orinoco 4932/401.

E-mail: curbeli@adinet.com.uy

en cada una de estas entidades, por lo que es difícil realizar una clasificación con una adecuada base científica.

J. Allen en 1996³⁻⁶ propone definir dos grupos de enfermedades: 1) enfermedades en las que los eosinófilos son una parte integral y fundamental de la inflamación y además son parte de la definición de las mismas (Eosinofilia pulmonares) y 2) un grupo de enfermedades que asocian en forma variable eosinófilos aumentados (*Cuadro 1*).

Teniendo en cuenta las múltiples clasificaciones, consideramos que la que propone este autor es de utilidad por su sencillez e incorporación de los conocimientos actuales.

ASPECTOS GENERALES

El recuento de eosinófilos en sangre no es exacto, normalmente se encuentra entre 50 a 250 células/mL. Esto sumado a que en ocasiones en estas enfermedades existe una elevación del total de leucocitos, interesa considerar el número absoluto de eosinófilos más que el porcentaje. La eosinofilia periférica (más de 1,000 y especialmente 1500/mL) es habitual en las EP, pero no es constante. Por el contrario, en el lavado bronquioloalveolar (LBA) interesa el valor porcentual, existiendo menos de 2% de eosinófilos en individuos normales. La eosinofilia en sangre no se correlaciona en forma constante con la presencia de los mismos en el pulmón y paralelamente los eosinófilos pulmonares no se acompañan siempre de eosinófilos en sangre. Otra forma de llegar al diagnóstico de estas enfermedades es por biopsia pulmonar y se considera a la biopsia pulmonar a cielo abierto el "patrón oro" de diagnóstico, aunque habitualmente no es necesario recurrir a la misma, llegando al diagnóstico por otros estudios: imagenológicos, serológicos, LBA y en ocasiones biopsia transbronquial.

Cuadro 1. Clasificación de eosinofilia pulmonares. J Allen.

Eosinofilia pulmonares	
	Eosinofilia pulmonar simple
	Neumonía eosinofílica crónica
	Neumonía eosinofílica aguda
	Síndrome hipereosinofílico idiopático
	Aspergilosis broncopulmonar alérgica
	Granulomatosis broncocéntrica
	Síndrome de Churg-Strauss
	Infecciones por parásitos
Enfermedades asociadas a eosinófilos aumentados	
	Granuloma eosinofílico
	Otras enfermedades intersticiales
	Neoplasias (linfomas, leucemias)
	Infecciones por hongos
	Misceláneas

PATOGENIA DE LAS EOSINOFILIAS PULMONARES

Los eosinófilos pueden ser activados por alérgenos que alcanzan la vía respiratoria, infecciones parasitarias y otras enfermedades en las que no se conoce un desencadenante preciso. Su activación comienza con un aumento de la proliferación a nivel medular, pasaje a la circulación sanguínea, adhesión a células endoteliales y llegada a los tejidos. Este proceso determina una maduración en la cual el eosinófilo cambia la cantidad y características de los gránulos citoplásmicos. Intervienen en estos cambios múltiples citoquinas, destacándose: IL3, IL5, factor de crecimiento de colonias granulocito-macrofágicas, factor activador plaquetario (PAF) y gamma-interferón.

Los eosinófilos juegan su rol patogénico (citotóxico, activador de células, adhesión celular, etc) en estas enfermedades a través de enzimas, proteínas catiónicas, citoquinas contenidas en los gránulos y receptores de membrana.

Las enzimas son la peroxidasa, la fosfolipasa D y la lipofosfolipasa (característicamente forma los cristales de Charcot-Leyden). La proteína catiónica más importante es la proteína básica mayor, reconocida como citotóxica (helmintotóxica) y dentro de las citoquinas se conocen varias como IL4, IL12, IL8, factor de necrosis tumoral (FNT) y en particular los leucotrienos. A nivel de la membrana los receptores celulares activan los eosinófilos y promueven la adhesión y presentación de antígenos a diversas células que participan en la cascada inflamatoria.

Los efectos de los eosinófilos en los tejidos pueden ser transitorios (por ejemplo broncoconstricción) o irreversibles a través del daño celular, secundario a procesos inflamatorios de la vía respiratoria.^{1,2}

Las EP se caracterizan por la infiltración del parénquima pulmonar por eosinófilos en el estudio histopatológico, pero también se pueden asociar otras células inflamatorias especialmente linfocitos, plasmocitos y polimorfonucleares.

DIAGNÓSTICO DE LAS EOSINOFILIAS PULMONARES

El diagnóstico de las EP se basa en las características clínicas y radiológicas, además de la demostración de eosinofilia alveolar (y/o periférica).

Como fue dicho, el LBA ha sustituido en casi todos los casos a la biopsia pulmonar, la que se requiere excepcionalmente. Si bien el porcentaje de eosinófilos en el LBA es menor al 2% en controles normales, un recuento entre 2 y 25% puede encontrarse en condiciones no específicas, por lo que el punto de corte para el diagnóstico de EP aguda idiopática puede fijarse en más de 20 a 25% y

en más de 40% para la EP idiopática crónica. Un estudio mostró eosinofilia promedio de 37% en el LBA de la neumonía eosinofílica aguda y otro estudio mostró eosinofilia promedio de 57% en el LBA de las formas crónicas.

Además el diagnóstico de EP se refuerza cuando los eosinófilos son las células predominantes en el lavado, exceptuando a los macrófagos.

La eosinofilia periférica se encuentra presente en más del 90% de los pacientes con neumonía eosinofílica crónica, aunque puede estar ausente, principalmente en las formas agudas.

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA (ABPA)

La ABPA es la consecuencia de la respuesta inmunoalérgica a múltiples antígenos de varias especies de *Aspergillus* que colonizan la vía aérea. La ABPA es causada casi siempre por *Aspergillus fumigatus* (AF) pero puede ser causada en frecuencia mucho menor por otros hongos como: *Candida albicans*, *Aspergillus terreus*, y otros. Es la forma más frecuente en que las micosis determinan formas broncopulmonares alérgicas.

Las diferentes especies de *Aspergillus* se encuentran en múltiples lugares, de preferencia aquéllos húmedos como el suelo, habitaciones, vegetación, etc. El AF es el que causa más frecuentemente infecciones en el hombre. Dicho hongo puede causar diferentes afecciones, dependiendo fundamentalmente de la situación inmunológica del individuo: aspergilosis invasiva, neumonitis por hipersensibilidad, aspergilosis semiinvasiva (aspergilosis necrotizante crónica), aspergiloma y ABPA.^{4,9}

La ABPA afecta predominantemente a pacientes con asma (2% a 15%) y fibrosis quística (2 a 28%).⁷

PATOGENIA

En la ABPA el hongo coloniza la vía aérea, pero sin invadir el parénquima ni los vasos sanguíneos. Aunque incompletamente conocida, la respuesta inmunológica se desencadena por antígenos aspergilaes a partir de la colonización de AF en la vía aérea.⁷ La respuesta está mediada por IgE e IgG, además de citoquinas liberadas principalmente por los eosinófilos y linfocitos T, que pueden amplificar la respuesta, estimulando el crecimiento del hongo. La lesión pulmonar resultante se traduce en: infiltrados eosinofílicos y obstrucción bronquial por mucus que puede causar atelectasias y en la evolución bronquiectasias.

CLÍNICA

Esta afección se presenta habitualmente en la 3ª y 4ª década de la vida, con episodios recurrentes de tos y

obstrucción bronquial. En asmáticos se observa un cambio en la gravedad de la enfermedad, con crisis más frecuentes y severas acompañadas de síntomas generales como fiebre, anorexia y cefalea. Puede presentarse con tos productiva y obstrucción bronquial secundaria a secreciones (50%), que en la evolución pueden contribuir al desarrollo de bronquiectasias.

Desde el punto de vista radiológico los hallazgos característicos son infiltrados pulmonares, a predominio de lóbulos superiores y perihiliares, casi siempre transitorios, que se resuelven en semanas con o sin tratamiento. La enfermedad puede evolucionar hacia lesiones permanentes que clásicamente son bronquiectasias y fibrosis. Las bronquiectasias se caracterizan por ser centrales y por su ubicación en los lóbulos superiores, presentando la característica disposición en "dedos de guante". La tomografía de tórax de alta resolución (TCAR) aumenta la sensibilidad diagnóstica, y estos hallazgos en un paciente asmático determinan la búsqueda de una ABPA.^{3,7-9}

El recuento de eosinófilos supera 1,000 céls/mL, pero puede ser normal en pacientes que reciben corticoides y se incrementa en las exacerbaciones de la ABPA.^{1,7}

ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

El esputo es característicamente de consistencia densa y color marrón. En el cultivo se observan hifas de AF además de eosinófilos, fibrina y cristales de Charcot-Leyden. El AF se puede encontrar en la expectoración frecuentemente, pero es importante tener en cuenta que su hallazgo no es específico de ABPA.

ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS

La demostración de niveles elevados de anticuerpos IgE e IgG específico para AF es el estudio diagnóstico de elección, realizado por ELISA o inmunofluorescencia. Habitualmente la IgE total alcanza valores mayores a 1,000 ng/mL, por lo general varios miles, por lo tanto una IgE normal es altamente específica para excluir el diagnóstico de ABPA. Los pacientes asmáticos pueden presentar niveles elevados de IgE total, aunque no alcanza los niveles encontrados en la ABPA.

Las precipitinas son anticuerpos IgG contra antígenos aspergilaes, realizado con técnica de doble difusión en gel. Están presentes en el 70 a 90% de pacientes con ABPA, pero no son específicas, debido a que pueden estar presentes en un 1 a 10% de los sujetos normales, en 14% de asmáticos y en 20% con neumonitis por hipersensibilidad.¹

Los tests cutáneos usados clásicamente (reacción cutánea positiva inmediata), tienen una alta sensibilidad pero

baja especificidad; 25% de los asmáticos sin ABPA pueden tener reacciones positivas.^{7,8}

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En 1977 se publicaron los criterios diagnósticos que han sido utilizados clásicamente (*Cuadro 2*).^{1,7}

En los últimos años se han propuesto modificaciones con el objetivo de realizar un diagnóstico y tratamiento más precoz. Greenberger⁸ ha sugerido un número menor de criterios que están basados principalmente en los resultados de los estudios inmunológicos (*Cuadro 3*). Según este autor frente a la sospecha clínico-radiológica de esta enfermedad y de acuerdo al resultado de los estudios inmunológicos se puede realizar el diagnóstico de ABPA.

EVOLUCIÓN

La historia natural de la ABPA no está bien establecida y no se puede predecir, aunque existen evidencias que el retraso en el diagnóstico aumenta la probabilidad de secuelas fibróticas. Se definen clásicamente 5 estadios que permiten definir la conducta terapéutica y el tipo de respuesta esperada para cada estadio.

Estadio I: elementos clínicos y radiológicos de ABPA con niveles elevados de IgE e IgG concomitantes o dife-

Estadio II: resolución de los elementos clínicos y paraclínicos anteriores por un periodo no menor a 3 meses.

Estadio III: reaparición de hallazgos compatibles con ABPA.

Estadio IV: persistencia de actividad inmunológica aunque pueden no existir infiltrados radiológicos. Se debe mantener la terapia con corticoides a las dosis estipuladas para el estadio anterior.

Cuadro 2. Diagnóstico de ABPA. Criterios de Rosenberg.

Antecedentes de asma o fibrosis quística
 Eosinofilia en sangre (> 1,500)
 Reacción cutánea positiva a antígenos aspergilaes
 Precipitinas contra antígenos de AF
 IgE > 1,000 u/mL
 Infiltrados radiológicos
 Bronquiectasias proximales
 IgE e IgG específicas para antígenos de AF

Cuadro 3. Diagnóstico de ABPA. Criterios de Greenberger.

Antecedentes de asma
 IgE total elevada
 Tests cutáneos positivos para AF
 Aumento de IgE o IgG específica

Estadio V: aparición de lesiones fibrosas y bronquiectasias con actividad inmunológica que requiere mantener tratamiento con corticoides.

TRATAMIENTO

Actualmente el tratamiento tiene 2 objetivos principales: 1) actuar sobre la respuesta inmunológica a través de los corticoides (GC) y 2) eliminar la infección por AF, que perpetúa la liberación de antígenos y la lesión tisular progresiva, a través de antimicóticos.⁴

Se utiliza prednisona 0.5/mg/kg día por periodos variables, inicialmente no menor a 6 meses, dependiendo posteriormente de la evolución radiológica y los títulos de IgE total e IgG.

Los infiltrados radiográficos mejoran rápidamente de tal forma que, si no se observa este hecho en el primer mes, deben plantearse complicaciones como atelectasias por impactación mucosa.¹

La IgE total desciende un 30% en los primeros 2 meses de tratamiento y debe dosificarse mensualmente; los valores de IgE específica no se correlacionan con la actividad de la enfermedad. Muchos autores recomiendan que una vez alcanzada y mantenida la remisión, se debe mantener una dosis de 5 a 10 mg/día de prednisona por 2 a 4 meses.

En los últimos años se ha introducido el uso de itraconazol, publicándose estudios⁷ sobre la efectividad de esta droga con diferentes diseños, número de pacientes y en etapas diferentes de la enfermedad, por lo cual no existe una indicación consensuada del uso del mismo. Los resultados del primer estudio, randomizado, caso-control, publicado por Stevens et al.⁸ con itraconazol (400 mg/día) por 16 semanas mostró una reducción de 50% de la dosis de GC, 25% de reducción de IgE, 25% de mejoría en la función pulmonar y evidencia de menos lesiones radiológicas. Otras drogas antimicóticas como la anfotericina B y fluconazol no han demostrado ser útiles.

Se considera que los GC son la droga de elección para la ABPA y que el itraconazol se debe introducir cuando no existe la respuesta esperada con los primeros en los plazos mencionados y con el objetivo de disminuir la dosis de los mismos y sus efectos colaterales.

Se han publicado estudios no controlados que muestran el beneficio del uso asociado de GC inhalados (beclometasona), pero su efectividad no está demostrada.^{1,7}

NEUMONÍA EOSINOFÍLICA CRÓNICA (“ENFERMEDAD DE CARRINGTON”)

Se define como la existencia de infiltrados eosinofílicos pulmonares, acompañados de eosinofilia alveolar y generalmente eosinofilia periférica asociada, de causa des-

conocida.¹ Carrington describió la primera serie de casos en 1968 y planteó los criterios diagnósticos (*Cuadro 4*).

Es frecuente que la neumonía eosinofílica crónica (NEC) sea incluida para su estudio dentro de las enfermedades intersticiales. Es difícil conocer su frecuencia debido a las dificultades derivadas de los diferentes criterios y métodos diagnósticos utilizados en los estudios de prevalencia e incidencia existentes de estas enfermedades. Comparando datos de diferentes países la NEC constituye de 1.1 a 2.5% del conjunto de enfermedades intersticiales.¹⁰

HISTOPATOLOGÍA

Es una enfermedad de etiología desconocida,¹¹ observándose desde el punto de vista histopatológico infiltrados con abundantes eosinófilos a nivel alveolar e intersticial. A veces existe bronquiolitis obliterante y raramente se asocia con vasculitis.

CLÍNICA

La edad de presentación más frecuente es la 5ª década, y predomina en el sexo femenino.

Los síntomas se instalan en semanas o meses y se caracterizan por tos habitualmente seca, disnea, fiebre, repercusión general, sudoración nocturna y en ocasiones puede existir hemoptisis.^{11,12} La insuficiencia respiratoria aguda severa es excepcional y cuando se presenta, plantea diagnóstico diferencial con la neumonía eosinofílica aguda.

El asma y la NEC están frecuentemente asociados (50%) y su influencia recíproca en la clínica y evolución de ambas enfermedades es variable. En un trabajo reciente se estudió un grupo de 53 pacientes con NEC, de los cuales 41 eran asmáticos.¹³ Los resultados de este estudio evidenciaron que en 26 pacientes el asma precedió a la eosinofilia, en 8 el diagnóstico fue simultáneo y en los 7 restantes apareció en los meses siguientes (17 ± 12 meses). La NEC se presentó de la misma forma en ambos grupos de pacientes, aunque en los asmáticos los niveles de IgE fueron más elevados. Los pacientes

Cuadro 4. Criterios diagnósticos de neumonía eosinofílica crónica.

Inicio subagudo
 Hipoxemia leve
 Infiltrados difusos periféricos
 Eosinofilia en LBA y sangre
 Ausencia de infecciones por parásitos u hongos
 Ausencia de fármacos
 Respuesta completa y precoz a corticoides
 Recidiva frecuente al suprimir esteroides

asmáticos presentaron menor número de recaídas, lo cual se adjudicó a la utilización de GC inhalatorios y la NEC determinó asma más severo en la evolución, siendo en 25% de los casos corticodependiente.

La NEC no se asocia a síntomas de compromiso de otros parénquimas, sin embargo se han publicado algunos casos de pacientes con NEC que en la evolución desarrollan síntomas compatibles con el síndrome de Churg-Strauss.¹⁴ Se han comunicado algunos casos de NEC que posteriormente desarrollan manifestaciones sistémicas (vasculitis cutánea y mononeuritis múltiple) concomitantemente con la suspensión de los GC, realizándose el diagnóstico de síndrome de Churg-Strauss por histopatología. Se postulan diferentes hipótesis para este hecho, que vinculan la respuesta inmunológica conocida en las eosinofiliias, a antígenos que podrían determinar síndromes clínicos de superposición.

La radiografía de tórax muestra opacidades con aspecto de infiltrados de distribución periférica y basal, bilateral, que en algunos casos pueden ser migratorias.^{1,3,12} La clásica "imagen en negativo del edema pulmonar" se observa en no más de 25%¹ de los pacientes y no es específica (se puede ver en sarcoidosis, BOOP, etc). Las imágenes condensantes, cavitadas, nodulares o derrame pleural son excepcionales.

La TAC evidencia mejor las imágenes parenquimatosas: "opacidades en vidrio deslustrado" o condensantes y muestra adenopatías mediastinales hasta en un 50%.²

La eosinofilia periférica está presente en aproximadamente 90% de los pacientes y suele ser leve a moderada (1,000 cels/cc).¹⁵ El recuento diferencial promedio de la eosinofilia periférica es del 26%.

El LBA es el procedimiento diagnóstico más importante, haciendo la biopsia innecesaria en la mayoría de los casos. La eosinofilia en el LBA está presente en todos los casos, con un recuento promedio del 58%.¹³ El recuento de eosinófilos en el LBA puede ser subdiagnosticado y confundido con la presencia de neutrófilos, ya que los eosinófilos alveolares pueden ser multinucleados y con degranulaciones.

El LBA muestra además aumento de citoquinas (IL5, IL10 y proteína básica mayor). La VES se eleva en forma constante y en menor proporción la IgE.^{2,3}

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

La resolución espontánea puede observarse hasta en 10% de los pacientes. Sin embargo la rápida respuesta clínica y radiológica con el tratamiento con GC es el hecho característico que además constituye un criterio diagnóstico.

El tratamiento está basado en el uso de GC por periodos prolongados, 6 a 12 meses, a dosis de 0.5-1 mg/kg con un descenso gradual, de acuerdo a los criterios de

remisión. Aunque la respuesta a los GC es absolutamente favorable, en más del 50% de los pacientes existen recaídas, asociadas al descenso o suspensión de GC.¹⁻⁴ Los GC inhalatorios se han propuesto como medida para evitar recaídas que a veces sólo se evitan con tratamiento corticoideo crónico a las menores dosis posibles. En las formas evolutivas de la enfermedad se desarrolla fibrosis pulmonar en aproximadamente 5% de los casos.

EOSINOFILIA PULMONAR SIMPLE (SÍNDROME DE LOFFLER)

Esta enfermedad corresponde al síndrome descrito por Loeffler en 1932 caracterizado por infiltrados pulmonares migratorios, eosinofilia y síntomas escasos o incluso ausentes.¹⁻⁵

La radiografía de tórax muestra opacidades alveolares y/o intersticiales uni o bilaterales, transitorias y migratorias, de localización periférica.

Existen tres tipos: la causada por parásitos, la provocada por drogas y las formas idiopáticas.

Los parásitos responsables pueden ser diversos (*Cuadro 5*), siendo los más frecuentes *Toxocara canis* y el *Ascaris lumbricoides*. En este caso, una vez que los huevos han ingresado al intestino, se desarrolla la forma larvaria que migra por la circulación sanguínea y linfática, alcanzando los capilares pulmonares. En éstos se desarrolla la forma adulta que pasa al sector alveolar, pudiendo alcanzar la vía aérea superior y expulsarse o ser deglutida. El tránsito pulmonar causa los síntomas que constituyen el síndrome de Loeffler. Se debe tener en cuenta que el diagnóstico por estudio coproparasitario tiene una latencia de semanas con respecto a los síntomas respiratorios, debido a que la forma adulta alcanza el intestino posteriormente al pasaje pulmonar.¹

Para *Toxocara canis* debe solicitarse la serología de mayor sensibilidad diagnóstica que el coproparasitario.

Son múltiples las drogas y sustancias químicas que pueden determinar diferentes formas de eosinofilia pulmonar, la más frecuente es el síndrome de Loeffler, aun-

Cuadro 5. Parásitos causantes de eosinofilia pulmonar.

Ascaris sp
Toxocara sp
Equinococos sp
Entamoeba histolytica
Estrongiloides estercoralis
Necator americano
Ancylostomas sp
Esquistosoma sp
Triquinella spiralis
Wucheria bancrofti

que se han observado eosinofilia crónicas y algunos casos de neumonía eosinofílica aguda. Progresivamente se van incorporando agentes potencialmente causantes: fármacos, químicos y más recientemente el uso de drogas como la cocaína.

Las formas idiopáticas representan hasta un tercio de los casos de eosinofilia pulmonar simple.

Los síntomas se resuelven mayoritariamente en forma espontánea en un periodo de 1 mes aproximadamente; en pocas ocasiones requiere tratamiento con GC.^{1,2,12}

NEUMONÍA EOSINOFÍLICA AGUDA

La neumonía eosinofílica aguda (NEA) es una entidad de escasa frecuencia, de causa desconocida.^{1,2} Se plantea que constituye una reacción de hipersensibilidad a algún tipo de antígeno inhalado. Los síntomas son de instalación rápida, desde horas a pocos días, con fiebre elevada, dolor pleurítico, mialgias y disnea con instalación rápida de insuficiencia respiratoria que muchas veces requiere ventilación mecánica. Por lo general no existen antecedentes de asma o alergia previa.

En la radiografía se pueden encontrar escasos infiltrados difusos. El hemograma muestra un número muy elevado de glóbulos blancos, pero a diferencia de las eosinofilia antes mencionadas el número de eosinófilos puede ser normal o escasamente elevado. Por el contrario en el LBA se observa un elevado número de eosinófilos (promedialmente 37%).¹⁶ A diferencia de las formas crónicas el LBA muestra un recuento elevado mixto con aumento concomitante de linfocitos (20%) y neutrófilos (15%). Los niveles de IgE pueden elevarse en algunos pacientes. La biopsia pulmonar muestra eosinófilos y edema en los espacios alveolares, la pared bronquial y el intersticio.

El principal diagnóstico diferencial es la neumonía aguda infecciosa, de etiología bacteriana o viral y en forma menos frecuente por hongos, como AF (formas invasivas) y *Coccidioides immitis*.¹

El diagnóstico de NEA es de exclusión, por lo cual se mantendrá el tratamiento antibiótico aún iniciados los GC y en caso de no existir respuesta favorable se debe pensar en la infección por hongos y extremar los procedimientos diagnósticos, incluso la biopsia pulmonar.

Por último, debe plantearse como diagnóstico diferencial el síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) presentando, en este caso, el LBA con escasos eosinófilos y predominio de neutrófilos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la NEA se realiza con GC, con respuesta rápida en 24 a 48 horas. Se utiliza metilprednisolona en los primeros 3 días y luego prednisona, 40 a 60

mg/día por 2 a 4 semanas. La respuesta, por lo general es buena, aunque el pronóstico dependerá del grado de insuficiencia respiratoria. En la evolución, generalmente no se observan recaídas. Se recomienda el tratamiento empírico con GC en caso de haber planteado los diagnósticos diferenciales y no haber obtenido una respuesta terapéutica adecuada con agravamiento del paciente.^{1,2}

La NEA es una entidad de difícil diagnóstico y por lo general de presentación grave, en la cual la administración de GC cambia el pronóstico del paciente. Teniendo en cuenta este planteo en un paciente con insuficiencia respiratoria severa e infiltrados pulmonares de causa inexplicable se debe solicitar precozmente un LBA para intentar realizar el diagnóstico.

SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO

El síndrome hipereosinofílico (SHE) es una enfermedad de causa desconocida, de frecuencia muy baja y potencialmente grave. Se ha preferido el término de síndrome teniendo en cuenta que puede ser la expresión de diferentes enfermedades (por ejemplo hematológicas que se acompañan de eosinófilos aumentados en sangre).¹ Se ha determinado que existe una proliferación anormal de linfocitos T helper que determina secundariamente la proliferación de eosinófilos. Se presenta en la 3ª a 4ª década de la vida, con predominio en el sexo masculino y su evolución es subaguda durante varios meses.^{2,3}

CLÍNICA

La evolución es subaguda y los síntomas generales son: fiebre, sudoración nocturna y repercusión general. A nivel respiratorio: tos, dolor pleurítico y disnea leve y progresiva.

Se destaca el compromiso de múltiples parénquimas: afectación cardíaca (lesión valvular, miocardiopatía restrictiva, trombosis murales), tracto gastrointestinal, renal, articular, piel y muscular. La enfermedad tromboembólica ocurre en 2/3 de los pacientes y es más frecuentemente arterial que venosa.^{2,4} Se expresa como hemorragias esplénicas y en forma más alejada infartos renales o esplénicos, trombosis venosa profunda, embolismos de arterias femorales y accidentes cerebrovasculares.

En la radiografía se encuentran opacidades intersticiales, y derrame pleural en la mitad de los casos. La eosinofilia es muy elevada, de 30 a 70% con recuentos de glóbulos blancos discretamente elevados e IgE aumentada. En el LBA también se observan porcentajes de 50 a 70% de eosinófilos.

Para llegar al diagnóstico es fundamental descartar otras patologías como enfermedades del colágeno, síndromes protrombóticos y hemopatías. El recuento de eosinófilos debe estar notoriamente elevado.

El tratamiento es con GC orales por plazos variables (no menor a 6 meses), observándose una respuesta favorable en la mitad de los casos que se traduce por mejoría evidente de los síntomas y un descenso de eosinófilos de gran magnitud. También se han utilizado otras drogas como los inmunosupresores, el interferón, el etopósido, la hidroxiurea y la vincristina con resultados favorables en algunos casos.

GRANULOMATOSIS ALÉRGICA Y ANGEÍTIS (SÍNDROME DE CHURG- STRAUSS)

Es una vasculitis de incidencia baja (aproximadamente 2 a 4 casos por millón de habitantes/año), que afecta a individuos de mediana edad, sin diferencia de sexo y de causa desconocida.^{2,17,19}

CLÍNICA

Los pacientes tienen siempre el antecedente de asma y/o rinitis alérgica. En forma rápida desarrollan una importante eosinofilia en sangre periférica (más de 1,500 células/mL aunque puede llegar a 10,000 células) e infiltración tisular por eosinófilos, principalmente el pulmón y el aparato digestivo. En los meses o años siguientes se desarrolla una vasculitis sistémica de características semejantes a la poliarteritis nodosa.

El compromiso del aparato respiratorio es constante y es el más importante; se traduce por rinitis, sinusitis y pólipos nasales.

A nivel pulmonar el hallazgo radiológico más frecuente son los infiltrados radiológicos transitorios, aunque se pueden observar nódulos y un patrón intersticial difuso, derrame pleural y adenopatías hiliares.

El compromiso extrarrespiratorio ocurre en la piel, donde aparecen nódulos, púrpura o urticaria. En el sistema nervioso puede dar una mononeuritis múltiple y en el sector digestivo se expresa como dolor abdominal recurrente o agudo. En lo cardiovascular provoca insuficiencia cardíaca y pericarditis. Existen síntomas generales: fiebre, repercusión general y artromialgias. Además de los hallazgos radiológicos y la eosinofilia, la paraclínica muestra IgE y VES elevada, el factor reumatoideo en ocasiones está elevado y aparece anemia.

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) son positivos en un 50 a 60% de los casos, más frecuentemente los pANCA que los cANCA. El LBA muestra un porcentaje elevado de eosinófilos; la biopsia transbronquial no es de utilidad y en algunos casos seleccionados se debe recurrir a la biopsia pulmonar quirúrgica para el diagnóstico.¹⁸

La anatomía patológica muestra una vasculitis necrotizante, principalmente de pequeñas arterias y venas; los

granulomas extravasculares son frecuentes, así como la infiltración de eosinófilos a nivel intersticial y alveolar.

Los diagnósticos diferenciales del síndrome de Churg-Strauss son la granulomatosis de Wegener y la poliarteritis nodosa (PAN).^{1,2,19} La granulomatosis de Wegener también afecta el aparato respiratorio, en forma preferencial el aparato respiratorio superior, determinando lesiones ulceradas. Estas lesiones también se pueden encontrar en el aparato respiratorio inferior (tráquea, bronquios) y a nivel pulmonar se expresa como nódulos pulmonares, por lo general múltiples, cavitados o no. A diferencia del síndrome de Churg-Strauss, la granulomatosis de Wegener presenta afectación renal en un alto porcentaje de casos, no existe historia de atopia y el perfil inmunológico se caracteriza por una alta sensibilidad y especificidad de los cANCA y pANCA.

La PAN es una vasculitis que involucra los vasos de mediano calibre y no afecta habitualmente el pulmón ni se acompaña de eosinofilia, aunque también presenta ANCA positivos. Los otros diagnósticos diferenciales como la NEC, no se acompañan de compromiso extrarrespiratorio y el SHE difiere principalmente en sus síntomas respiratorios y en la ausencia de lesiones de vasculitis.²

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento es con prednisona 40 a 60 mg/día, descendiendo la dosis a medida que se logra la remisión; por lo general debe mantenerse 1 año. En caso de no existir respuesta se agregan ciclofosfamida o azatioprina. La ciclofosfamida se prefiere en casos más severos y la azatioprina en casos más leves o como opción para reducir los GC. La supervivencia es mayor al 60% a los 5 años. Pueden existir recaídas hasta en 25% de casos y la afectación cardíaca y gastrointestinal son indicadores de mal pronóstico.^{1,2,17,18}

GRANULOMA BRONCOCÉNTRICO

Esta entidad se caracteriza por el reemplazo del epitelio bronquial por un tejido necrotizante y granulomatoso; el parénquima circundante puede mostrar cambios inflamatorios crónicos y eosinófilos con cristales de Charcot-Leyden. Es un diagnóstico de exclusión, teniendo en cuenta que existen varias enfermedades de mayor frecuencia que esta entidad que pueden expresarse por granulomas bronquiales como: infecciones por micobacterias y hongos, granulomatosis de Wegener y la poliarteritis reumatoidea. Se han descrito casos de ABPA asociados a granulomatosis broncocéntrica (eosinofilia tisular y en sangre, biopsias positivas para AF y cultivos de esputo con AF). Existe un grupo de pacientes en los

que en la biopsia pulmonar predominan los neutrófilos sobre los eosinófilos y no se acompañan de eosinofilia en sangre.

En la radiografía de tórax se observan diferentes imágenes: las formas nodulares o masas solitarias son el hallazgo más habitual en la radiografía de tórax. Menos frecuentemente se ven infiltrados en los lóbulos superiores y unilaterales.

Esta entidad es diferente al granuloma eosinófilo, enfermedad que consiste en la proliferación anormal de células de Langerhans en los pulmones y secundariamente en otros órganos. La presentación clínica e imagenológica es diferente de la del granuloma broncocéntrico y aunque en la biopsia pulmonar se pueden observar eosinófilos, el hallazgo distintivo son las áreas de fibrosis estelares con histiocitos atípicos (células de Langerhans). No se encuentran eosinófilos en el LBA ni en sangre.^{2,3}

TRATAMIENTO

Los GC son efectivos en la mayoría de los pacientes, pero es fundamental descartar las causas infecciosas de granulomas para iniciarlos.

REFERENCIAS

1. Goetzl E, Luce J. Eosinophilic lung diseases. En: Murray J, Nadel J. Textbook of Respiratory Medicine. Filadelfia: Saunders 2000: 1757-1773.
2. Cordier J F, Eosinophilic pneumonias. En: Schwarz-King, Interstitial Lung Disease, Fourth Edition, BC Decker Inc, Hamilton- London, 2003: 657-700.
3. Allen JN, Magro CM, King MA. The Eosinophilic Pneumonias, Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 2002; 2(23): 127-134.
4. Allen J. The eosinophilic lung diseases. (on line) 1994: 1-45. En: http://home.columbus.rr.com/allen/eosinophilic_lung_diseases.htm
5. Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 1994; 5: 1423-1438.
6. Allen J. Eosinophilic lung diseases. (on line) 2004; En: http://www.chestnet.org/education/online/pccu/vol_18/lesson_13-14/lesson_14.php
7. Vlahakis N, Aksamit T. Diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Mayo Clin Proc 2001; 76(9): 930-938.
8. Stevens DA, Schuartz Hj, Lee JY. A randomized trial of itroconazole En: allergic bronchopulmonary aspergillosis. N England J Med 2000; 342: 756-762.
9. Nawaz A, Jones C, Macdonald S, Panigrahi H. Aspergillosis, Thoracic. emedicine (on line) 2003; 1-13. En: <http://www.emedicine.com/radio/topic55.htm>
10. Thommer MJ, Costabel U, Rizzato G, Poletti V, Demedis M. Comparison of registries of interstitial lung disease in

- three European countries. *Eur Respir J* 2001; 18 (Supp.32): 114-118.
11. Marchand E, Cordier J. Idiopathic Chronic eosinophilic pneumonia. Orphanet encyclopedia (on line) 2002; 1-5. En: <http://www.orpha.net/data/Patho/GB/uk-ICEP.pdf>
 12. Hechavarría J, Rodríguez R, Pavón M. Eosinofilia pulmonar. Consideraciones generales. *Rev Cubana Med* 2001; 40(4): 259-265.
 13. Marchand E, Etienne-Mastroniani B, Chanez P, Lauque D, Leclerc P. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they in each other? *European Respiratory Journal* 2003; 7(22): 8-13.
 14. Steinfeld S, Goldstein M, De Vuyst P. Chronic eosinophilic pneumonia as a presenting feature of Churg-Strauss syndrome. *Eur Respir J* 1994; (7): 2098.
 15. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel A-B, Cordier J-F. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia: a clinical and follow-up study of 62 cases. *Medicine* 1998; 77: 299-312.
 16. Pope-Harman AL, Davis WB, Christoforidis AJ, Allen ED, Allen JN. Acute eosinophilic pneumonia: a summary of fifteen cases and review of the literature. *Medicine* 1966; 75: 334-342.
 17. Savage COS, Harper L, Ada D. Vasculitis sistémica primaria. *The Lancet* 1997; 349: 553-558.
 18. Romero BF, Zea MAC, Alvarez-Mon SM. Vasculitis asociadas a ANCA. *Medicine* 1997; 7(57): 2596-2605.
 19. Murray K. Wegener's Granulomatosis, Churg-Strauss Syndrome and related disorders. In: Bordow R, Ries A, Morris T. *Manual of Clinical Problems in Pulmonary Medicine*. Filadelfia: Lippincott Williams-Wilkins 2001: 485-486.





Instrucciones para los autores

Los manuscritos deben prepararse de acuerdo a las indicaciones establecidas por el *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE). La versión actualizada (noviembre 2003) de los *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* se encuentra disponible en: www.ICMJE.org

1. El texto deberá entregarse impreso, por triplicado, en hojas tamaño carta, a doble espacio, acompañado del disquete con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0). Toda correspondencia deberá enviarse a: Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir, Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, Amsterdam No. 124 3er Piso, Col. Hipódromo Condesa, CP 6170 México, D.F.
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen en español e inglés, introducción, material y métodos, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución(es) a que pertenece(n) y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios, diferentes pero a una misma institución, el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores con sus respectivas instituciones deberá hacerse con números en superíndice.
4. Para fines de identificación cada hoja del manuscrito deberá llevar, en el ángulo superior izquierdo, la inicial del nombre y el apellido paterno del primer autor y en el ángulo derecho el número progresivo de hojas.
5. Todo material gráfico que incluya material previamente publicado deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor.
6. **Las gráficas**, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo disquete del texto, señalando en la etiqueta el programa utilizado.
7. **Los cuadros** (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
8. **Tipo de artículos.** La revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
9. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 200 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y métodos, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las más relevantes conclusiones. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases en clave en orden alfabético y con términos del Medical Subject Headings del Index Medicus más reciente. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés, o si el escrito es en inglés, en español. En la comunicación de casos y editoriales no será necesario el resumen.
10. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
11. **Texto.** Deberá contener introducción, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) **Introducción.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
 - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
 - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos o importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la

investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.

- e) **Referencias.** Numere las consecuencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndices y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, pero cuando se trate de siete o más se referirán únicamente los tres primeros y se añadirán las palabras y col. (en caso de autores nacionales) o et al. (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará "suppl" entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de la revista: Torres BG, García RE, Robles DG

y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992; 57: 226-229. Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma: Hernández RF, Manual de anatomía. 2ª edición. México: Méndez Cervantes, 1991; 120-129. Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán él o los autores del capítulo, nombre del artículo, país de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

12. **Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que sería propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá sólo validez en el caso que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

La revista Neumología y Cirugía de Tórax, se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido.

Para cualquier asunto o aclaración, favor de comunicarse con el Editor Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir, correo electrónico: moralesjaime@usa.net, Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax: Amsterdam No. 124 3er Piso, Col. Hipódromo Condesa, CP 6170 México, D.F. (55) 5211-2350 fax (55) 5211-2353. correo electrónico: smncyt@prodigy.net.mx

Transferencia de Derechos de Autor

Título del artículo:

Autor (es):

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y que no ha sido previamente publicado. También manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en la **Revista Neumología y Cirugía de Tórax**, los derechos de autor serán transferidos a la **Revista Neumología y Cirugía de Tórax**.

Nombre y firma de todos los autores

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Lugar y fecha: